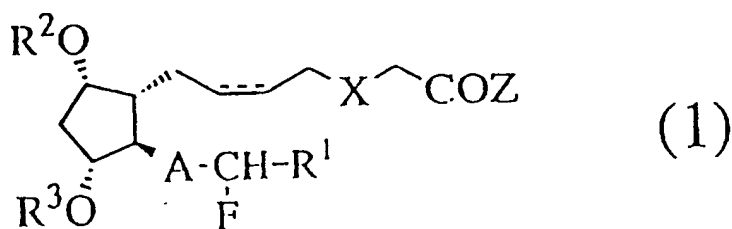


<p>(51) 国際特許分類6 C07C 405/00, C07D 313/00, A61K 31/557, 31/335</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO98/12175</p> <p>(43) 国際公開日 1998年3月26日(26.03.98)</p>								
<table border="0"> <tr> <td data-bbox="126 325 787 367"> <p>(21) 国際出願番号 PCT/JP97/03236</p> </td> <td data-bbox="787 325 1469 367"> <p>森 信明(MORI, Nobuaki)[JP/JP] 坂田和久(SAKATA, Kazuhisa)[JP/JP] 中野貴志(NAKANO, Takashi)[JP/JP] 松村 靖(MATSUMURA, Yasushi)[JP/JP] 森澤義富(MORIZAWA, Yoshitomi)[JP/JP] 〒221 神奈川県横浜市神奈川区羽沢町1150番地 旭硝子株式会社 中央研究所内 Kanagawa, (JP)</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="126 388 787 430"> <p>(22) 国際出願日 1997年9月12日(12.09.97)</p> </td> <td data-bbox="787 388 1469 430"> <p>(74) 代理人 弁理士 小川利春, 外(OGAWA, Toshiharu et al.) 〒101 東京都千代田区神田東松下町38番地 島本鋼業ビル Tokyo, (JP)</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="126 451 787 577"> <p>(30) 優先権データ 特願平8/245155 1996年9月17日(17.09.96) JP 特願平8/346286 1996年12月25日(25.12.96) JP 特願平9/4109 1997年1月13日(13.01.97) JP</p> </td> <td data-bbox="787 451 1469 577"> <p>(81) 指定国 CA, CN, KR, NO, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="126 598 787 997"> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 旭硝子株式会社(ASAHI GLASS COMPANY LTD.)(JP/JP) 〒100 東京都千代田区丸の内二丁目1番2号 Tokyo, (JP) 参天製薬株式会社 (SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒533 大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてののみ) 白澤栄一(SHIRASAWA, Eiichi)[JP/JP] 景山正明(KAGEYAMA, Masaaki)[JP/JP] 〒630-01 奈良県生駒市高山町8916番-16 参天製薬株式会社 研究所内 Nara, (JP)</p> </td> <td data-bbox="787 598 1469 997"> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p> </td> </tr> </table>			<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP97/03236</p>	<p>森 信明(MORI, Nobuaki)[JP/JP] 坂田和久(SAKATA, Kazuhisa)[JP/JP] 中野貴志(NAKANO, Takashi)[JP/JP] 松村 靖(MATSUMURA, Yasushi)[JP/JP] 森澤義富(MORIZAWA, Yoshitomi)[JP/JP] 〒221 神奈川県横浜市神奈川区羽沢町1150番地 旭硝子株式会社 中央研究所内 Kanagawa, (JP)</p>	<p>(22) 国際出願日 1997年9月12日(12.09.97)</p>	<p>(74) 代理人 弁理士 小川利春, 外(OGAWA, Toshiharu et al.) 〒101 東京都千代田区神田東松下町38番地 島本鋼業ビル Tokyo, (JP)</p>	<p>(30) 優先権データ 特願平8/245155 1996年9月17日(17.09.96) JP 特願平8/346286 1996年12月25日(25.12.96) JP 特願平9/4109 1997年1月13日(13.01.97) JP</p>	<p>(81) 指定国 CA, CN, KR, NO, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p>	<p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 旭硝子株式会社(ASAHI GLASS COMPANY LTD.)(JP/JP) 〒100 東京都千代田区丸の内二丁目1番2号 Tokyo, (JP) 参天製薬株式会社 (SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒533 大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてののみ) 白澤栄一(SHIRASAWA, Eiichi)[JP/JP] 景山正明(KAGEYAMA, Masaaki)[JP/JP] 〒630-01 奈良県生駒市高山町8916番-16 参天製薬株式会社 研究所内 Nara, (JP)</p>	<p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP97/03236</p>	<p>森 信明(MORI, Nobuaki)[JP/JP] 坂田和久(SAKATA, Kazuhisa)[JP/JP] 中野貴志(NAKANO, Takashi)[JP/JP] 松村 靖(MATSUMURA, Yasushi)[JP/JP] 森澤義富(MORIZAWA, Yoshitomi)[JP/JP] 〒221 神奈川県横浜市神奈川区羽沢町1150番地 旭硝子株式会社 中央研究所内 Kanagawa, (JP)</p>									
<p>(22) 国際出願日 1997年9月12日(12.09.97)</p>	<p>(74) 代理人 弁理士 小川利春, 外(OGAWA, Toshiharu et al.) 〒101 東京都千代田区神田東松下町38番地 島本鋼業ビル Tokyo, (JP)</p>									
<p>(30) 優先権データ 特願平8/245155 1996年9月17日(17.09.96) JP 特願平8/346286 1996年12月25日(25.12.96) JP 特願平9/4109 1997年1月13日(13.01.97) JP</p>	<p>(81) 指定国 CA, CN, KR, NO, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p>									
<p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 旭硝子株式会社(ASAHI GLASS COMPANY LTD.)(JP/JP) 〒100 東京都千代田区丸の内二丁目1番2号 Tokyo, (JP) 参天製薬株式会社 (SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒533 大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてののみ) 白澤栄一(SHIRASAWA, Eiichi)[JP/JP] 景山正明(KAGEYAMA, Masaaki)[JP/JP] 〒630-01 奈良県生駒市高山町8916番-16 参天製薬株式会社 研究所内 Nara, (JP)</p>	<p>添付公開書類 国際調査報告書</p>									
<p>(54)Title: FLUORINATED PROSTAGLANDIN DERIVATIVES AND MEDICINES</p>										
<p>(54)発明の名称 含フッ素プロスタグランジン誘導体および医薬</p>										
<p>(57) Abstract</p> <p>Fluorinated prostaglandin derivatives represented by general formula (1) or salts thereof; and medicines containing the same as the active ingredient, particularly ones to be used for preventing or treating eye diseases. In said formula A represents vinylene, ethylene, ethynylene, etc.; R¹ represents aryloxyalkyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aralkyl, etc.; R² and R³ represent each hydrogen, acyl, etc.; Z represents -OR⁴, -NHCOR⁵, -NHSO₂R⁶, -SR⁷ (wherein R⁴, R⁵, R⁶ and R⁷ represent each hydrogen, alkyl, etc.); and the combination of the solid line with the broken line represents a single bond, a <u>cis</u> double bond or a <u>trans</u> double bond. The medicines are excellent as a medicine for eye diseases with high pharmacological effects and low side effects.</p> <div style="text-align: center;"> <p>(1)</p> </div>										

(57) 要約

式(1)で表される含フッ素プロスタグランジン誘導体(またはその塩)。
 なお、式(1)における、Aはビニレン基、エチレン基、エチニレン基等、R¹はアリールオキシアルキル基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アルアルキル基等、R²、R³は水素原子、アシル基等、Zは-OR⁴、-NHCOR⁵、-NH₂SO₂R⁶、-SR⁷(R⁴、R⁵、R⁶、R⁷は水素原子やアルキル基等)等、実線と破線の重複部分は単結合、シス二重結合またはトランス二重結合、を表す。



また、上記化合物有効成分とする医薬、特に眼疾患の予防または治療のための医薬。この医薬は薬理作用が高くかつ副作用の低い眼疾患用の医薬として優れている。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に記載されたPCT加盟国を特定するために使用されるコード(参考情報)

AL	アルバニア	ES	スペイン	LK	スリランカ	SE	スウェーデン
AM	アルメニア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SG	シンガポール
AT	オーストリア	FR	フランス	LS	レソト	SI	スロヴェニア
AU	オーストラリア	GA	ガボン	LT	リトアニア	SK	スロヴァキア共和国
AZ	アゼルバイジャン	GB	英国	LU	ルクセンブルグ	SL	シエラレオネ
BA	ボスニア・エルツェゴビナ	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SN	セネガル
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MC	モナコ	SZ	スワジランド
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ共和国	TD	チャード
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TG	トーゴ
BG	ブルガリア	GW	ギニアビサウ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TJ	タジキスタン
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	ML	マリ	TM	トルクメニスタン
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TR	トルコ
BY	ベラルーシ	ID	インドネシア	MR	モリタニア	TT	トリニダード・トバゴ
CA	カナダ	IE	アイルランド	MW	マラウイ	UA	ウクライナ
CF	中央アフリカ共和国	IL	イスラエル	MX	メキシコ	UG	ウガンダ
CG	コンゴ	IS	アイスランド	NE	ニジェール	US	米国
CH	スイス	IT	イタリア	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン
CI	コート・ジボアール	JP	日本	NO	ノルウェー	VN	ヴェトナム
CM	カメルーン	KE	ケニア	NZ	ニュージーランド	YU	ユーゴスラビア
CN	中国	KG	キルギスタン	PL	ポーランド	ZW	ジンバブエ
CU	キューバ	KP	朝鮮民主主義人民共和国	PT	ポルトガル		
CZ	チェコ共和国	KR	大韓民国	RO	ルーマニア		
DE	ドイツ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア連邦		
DK	デンマーク	LC	セントルシア	SD	スーダン		
EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン				

明 細 書

含フッ素プロスタグランジン誘導体および医薬

技術分野

本発明は15位にフッ素原子を有する含フッ素プロスタグランジン誘導体およびその塩、並びにそれらを有効成分とする医薬、特に眼疾患の予防または治療のための医薬に関する。

背景技術

天然のプロスタグランジン（PG）は生体内において合成される一群の生理活性物質で、種々の生理活性を有する局所ホルモンとして生体各組織の細胞機能を調節している。天然型PGの一種であるPGF類は、子宮収縮作用、抗妊娠作用や性周期調節作用を有することから、分娩誘発剤や、動物の性周期同調剤として用いられている。そこで、これら医薬品としてより効果が高く、副作用のないPGF誘導体の開発が内外で鋭意検討されている。

プロスタグランジン類は一般に多様な生理活性を有するため目的とする作用を選択的に示す誘導体を得るには、微妙な構造の変化による受容体への選択性の差異を巧みに利用する必要がある。本発明者はPGの ω 鎖に着目し、末端のアリール基またはヘテロ芳香環の置換基の位置、種類および置換数が選択性に大きく影響すると予測した。また、化合物の脂溶性が生体内での吸収性と薬理作用に大きく寄与すること、カルボン酸誘導体の場合生体内でのエステル加水分解速度が持続性に関与することを予測した。

一方、天然型PGの一種であるPGF類は、局所的に眼に投与すると眼内圧を低下することが知られており、高眼圧症や緑内障の治療薬としての応用が期待されてきた（USP 4, 599, 353など）。しかし、眼に対する刺激性を有し充血、角膜傷害など炎症性の副作用を伴うことが問題となっている。このため、これらの副作用のないPGF誘導体の開発研究が内外で活発に行われている。 ω 鎖に環構造を有するPGF誘導体も知られている。シエルンシャンツらは環構造を有するように変性したPGA、PGB、PGD、PGE、およ

びPGFの特定の誘導体が眼に対する刺激作用および充血作用が弱いことを報告した(特開平8-109132)。しかし、これらはまだ眼に対する刺激性の低減は十分果たされているとはいえない。

また、クロプロステノールやフルプロステノールの類似体を用いた緑内障および高眼圧症の治療用局所眼薬組成物(特開平7-165703)も報告されている。この文献記載の代表的化合物である13, 14-ジヒドロ-17-フェニル-18, 19, 20-トリノルPGF_{2α}、イソプロピルエステル(ラタノプロスト)は強い眼圧下降作用を示し、結膜充血も低いと報告されている。しかし、まだまだ改良の余地が大きい。

天然型の骨格を有するPGF_{2α}の15位にフッ素を導入した誘導体である15-フルオロ-15-デオキシPGF_{2α}は、Bezgllovらによって報告されている。15-フルオロ-15-デオキシPGF_{2α}は、呼吸器系の平滑筋に対し天然のPGF_{2α}の100倍の収縮活性と1000倍の弛緩活性を示し、消化器系および循環器系の平滑筋に対しては天然PGF_{2α}と同様の作用を示すという注目すべき薬理作用が報告されている(Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Biol., 6, 831(1989))。しかし、眼疾患、特に緑内障、にかかわる薬理作用については知られていない。

また、15-フルオロ-15-デオキシPGF_{2α}以外に15位にフッ素原子を有するプロスタグランジンF誘導体は全く知られておらず、特に非天然型の側鎖を有する15-フルオロ-15-デオキシPGF_{2α}誘導体についてはその合成法も知られていない。上記文献における15-フルオロ-15-デオキシPGF_{2α}の合成は、天然PGA₂の15位をフッ素化したのち、15-フルオロ-15-デオキシPGE₂に変換し、9位のカルボニル基を還元して15-フルオロ-15-デオキシPGF_{2α}へと導くというきわめて非実用的な方法により行われている(Dokl. Akad. Nauk SSSR, 250, 468(1980))。本発明者らは新たな方法により非天然型の側鎖を有する15-フルオロ-15-デオキシPGF_{2α}誘導体を合成し、15-フルオロ-15-デオキシPGF_{2α}とともにその眼疾患にかかわる薬理作用について検討した。

さらに、プロスタグランジン類は一般に多様な生理活性を有するため目的と

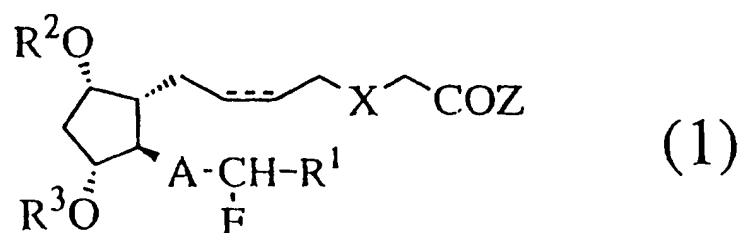
する作用を選択的に表す誘導体を得るには、微妙な構造の変化による受容体への選択性の差異を巧みに利用する必要がある。本発明者はプロスタグランジンの ω 鎖に着目し、末端のアリール基またはヘテロ芳香環の置換基の位置、種類および置換数が選択性に大きく影響すると予測した。また、化合物の脂溶性が点眼での眼内移行性と眼圧下降作用に大きく寄与すること、カルボン酸誘導体の場合生体内でのエステルの加水分解速度が持続性に関与することを予測した。

発明の開示

本発明者は15-フルオロ-15-デオキシPGF_{2 α} やその誘導体について生理活性を測定しその医薬としての有用性を検討した。さらに、15-フルオロ-15-デオキシPGF_{2 α} の誘導体としてその ω 鎖にアリールオキシ基を有し、プロスタグランジンのカルボン酸部分または水酸基部分が誘導体化された化合物についても生理活性を測定しその医薬としての有用性を検討した。その結果、本発明者は15-フルオロ-15-デオキシPGF_{2 α} やその誘導体が、天然型プロスタグランジンF類と同様の眼圧下降作用を有し、なおかつ眼刺激性や角膜、虹彩、結膜等の眼組織への影響がより改善されるとともに持続性もよいことを見い出した。本発明はこの新規な15-フルオロ-15-デオキシPGF_{2 α} の誘導体、この誘導体を有効成分とする医薬、並びに、この15-フルオロ-15-デオキシPGF_{2 α} やその誘導体の眼疾患に対する医薬用途に関する下記発明である。

下記一般式(1)で表される含フッ素プロスタグランジン誘導体(ただし、15-フルオロ-15-デオキシPGF_{2 α} を除く)またはその塩、並びにそれらを有効成分とする医薬。

下記一般式(1)で表される含フッ素プロスタグランジン誘導体またはその塩を有効成分とする眼疾患の予防または治療のための医薬。



(一般式(1)において、

A: エチレン基、ビニレン基、エチニレン基、 $-\text{OCH}_2-$ 、または $-\text{SCH}_2-$ 、

R^1 : 置換あるいは非置換の炭素数3~8のアルキル基、置換あるいは非置換の炭素数3~8のアルケニル基、置換あるいは非置換の炭素数3~8のアルキニル基、置換あるいは非置換の炭素数3~8のシクロアルキル基、置換あるいは非置換のアルアルキル基、または、置換あるいは非置換のアリールオキシアルキル基、

R^2 、 R^3 : それぞれ独立に、水素原子、アシル基、または下記の単結合、

X: $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、または $-\text{S}-$ 、

Z: $-\text{OR}^4$ 、 $-\text{NHCOR}^5$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{SR}^7$ 、または、 R^2 あるいは R^3 とZとが共同して単結合、

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 : それぞれ独立に、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、またはアルアルキル基、

実線と破線の重複部分: 単結合、シス二重結合、またはトランス二重結合、を表す。)

上記一般式(1)で表される含フッ素プロスタグランジン誘導体のうち眼疾患に対する生理活性や物性からみて、 R^1 、 R^2 の少なくとも一方がアシル基であるか、または、Zが $-\text{OR}^4$ (ただし、 R^4 は水素原子ではない)、 $-\text{NHCOR}^5$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^6$ または $-\text{SR}^7$ である化合物が好ましい。

発明を実施するための最良の形態

本明細書の以下の説明において、有機基が「低級」とは炭素原子1~6個を意味する。より好ましい低級の有機基は炭素数1~4の有機基である。「アルキル基」は直鎖状または分岐状のいずれでもよく、特に言及しない限り低級アルキル基が好ましい。その適当な例としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*t*-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等が挙げられる。また、「アルケニル基」としては、特に言及しない限り低級アルケニル基が好ましく、さらに好ましくは炭素数2~6、不飽和

基 1 個の直鎖状または分岐状のアルケニル基であり、その適当な例としては、ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、イソプロペニル基、3-ブテニル基、3-ペンテニル基、4-ヘキセニル基等が挙げられる。

「アルキニル基」としては、特に言及しない限り低級アルキニル基が好ましく、さらに好ましくは炭素数 2～6、不飽和基 1 個の直鎖状または分岐状のアルキニル基であり、その適当な例としては、1-プロピニル基、2-プロピニル基、3-ブチニル基、3-ペンチニル基、4-ヘキシニル基等が挙げられる。「アルコキシ基」としては、広く一般のアルコキシ基が用いられるが、低級アルコキシ基が好ましく、さらに好ましくは炭素数 1～4 の直鎖状または分岐状のアルコキシ基であり、その適当な例としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などが挙げられる。

「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。「アリール基」とは 1 価の芳香族炭化水素基をいい、置換基（例えば、低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ基など）を有していてもよく、好ましくはフェニル基やその誘導体であり、例えばフェニル基、トリル基、ハロフェニル基（例えば、クロロフェニル基、フルオロフェニル基、ブロモフェニル基など）、ジハロフェニル基（例えば、ジクロロフェニル基、ジフルオロフェニル基、ジブロモフェニル基など）、トリハロフェニル基（例えば、トリクロロフェニル基、トリフルオロフェニル基、トリブロモフェニル基など）、アルコキシフェニル基（例えばメトキシフェニル基、エトキシフェニル基など）などが挙げられる。また「アルアルキル基」とはアリール基置換アルキル基をいい、置換基としてのアリール基としては上記のものが挙げられ、またアルキル基の炭素数は 1～4 が好ましい。その適当な例としては、ベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基、フェネチル基などが挙げられる。

「シクロアルキル基」は非置換または置換の 3～8 員環のシクロアルキル基を表す。置換されている場合、置換基としては低級アルキル基、ハロゲン原子、アルコキシ基などが挙げられる。例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、メチルシクロヘ

キシル基、ジメチルシクロペンチル基、ジメチルシクロヘキシル基、クロロシクロヘキシル基、ジクロロシクロヘキシル基などが挙げられる。

「ハロゲン化アルキル基」としては1個以上のハロゲン原子でハロゲン化された低級のハロゲン化アルキル基を表す。フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロエチル基、ペンタフルオロエチル基、クロロメチル基、ジクロロメチル基、トリクロロメチル基、ブromoメチル基などが挙げられる。

「アシル基」とはカルボン酸の全てのカルボキシル基から水酸基を除いてできる1価または多価の基を表す。上記カルボン酸としては飽和あるいは不飽和の脂肪族カルボン酸、炭素環カルボン酸、複素環カルボン酸を含む。炭素環カルボン酸としては飽和あるいは不飽和の環状脂肪族カルボン酸および芳香族カルボン酸を表す。

上記一般式(1)で表される含フッ素プロスタグランジン誘導体(以下、含フッ素プロスタグランジン誘導体(1)ともいう)としては、生理活性や物性の観点より以下のような化合物が好ましい。

Aとしてはビニレン基またはエチレン基が好ましく、特にビニレン基が好ましい。ビニレン基はシスおよびトランスのビニレン基を包含し、そのうちでも特にトランスのビニレン基が好ましい。

Xとしては $-CH_2-$ が特に好ましい。

実線と破線の重複部分はシス二重結合であることが最も好ましい。

R^1 としては、天然型 $PGF_{2\alpha}$ の ω 鎖部分に対応する有機基(R^1 以外の部分が非天然型 $PGF_{2\alpha}$ の場合)や種々の非天然型 $PGF_{2\alpha}$ 類の ω 鎖部分に対応する有機基が好ましい。このような有機基としては炭素数3~8のアルキル基、炭素数3~8のアルケニル基、炭素数3~8のアルキニル基、環の炭素数3~8のシクロアルキル基、アルアルキル基、フェニル基などのアリールを有するアリールオキシ基、および種々の置換基を有するこれらの基がある。

アルキル基には置換基としてシクロアルキル基などの環を有する有機基を有していてもよく、アルケニル基やアルキニル基には置換基としてアリール基やシクロアルキル基などの環を有する有機基を有していてもよい。例えば、シク

ロアルキル基置換アルキル基、シクロアルキル基置換アルケニル基、アリール基置換アルケニル基などであってもよい。また、アルキル基などの鎖状有機基の炭素原子は酸素原子や硫黄原子に置換されてもよく、鎖状有機基の炭素原子間にシクロアルキレン基やアリーレン基などの環を有する有機基が挿入されてもよい。さらに、シクロアルキル基、アルアルキル基、アリールオキシ基、および置換基としてのこれら環を有する有機基において、その環はアルキル基などの鎖状有機基を置換基として有していてもよい。R¹における置換基としては上記の置換基のほかハロゲン原子、酸素原子含有置換基、硫黄原子含有置換基、窒素原子含有置換基、その他のものがある。

置換あるいは非置換の鎖状のR¹としては、特に炭素数5～6の直鎖状のアルキル基、アルケニル基およびアルキニル基、ならびに、それらのモノメチル置換体およびジメチル置換体が好ましい。具体的な鎖状のR¹としては、下記の基がある。そのうちでも、n-ペンチル基、2-メチルヘキシル基、1-メチル-3-ペンチニル基、1-メチル-3-ヘキシニル基、1, 1-ジメチル-3-ヘキシニル基が特に好ましい。

n-プロピル基、n-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基、n-ヘプチル基、n-オクチル基、n-デシル基、1-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルペンチル基、1-メチルヘキシル基、2-メチルペンチル基、2-メチルヘキシル基、3-ペンテニル基、1-メチル-3-ペンテニル基、1-メチル-3-ヘキセニル基、1, 1-ジメチル-3-ペンテニル基、1, 1-ジメチル-3-ヘキセニル基、2-メチル-3-ペンテニル基、2-メチル-3-ヘキセニル基、3-ペンチニル基、1-メチル-3-ペンチニル基、1-メチル-3-ヘキシニル基、2-メチル-3-ペンチニル基、2-メチル-3-ヘキシニル基、1, 1-ジメチル-3-ペンチニル基、1, 1-ジメチル-3-ヘキシニル基。

置換あるいは非置換のシクロアルキル基であるR¹としては、炭素数3～8のシクロアルキル基、および1個以上の低級アルキル基で置換されたそのシクロアルキル基が好ましい。特に、非置換シクロペンチル基、非置換シクロヘキシル基、炭素数1～4のアルキル基で置換されたシクロペンチル基、炭素数1

～4のアルキル基で置換されたシクロヘキシル基が好ましい。

置換あるいは非置換のアルアルキル基であるR'としては、ハロゲン原子、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基、水酸基等で置換された、ベンゼン環、フラン環、チオフェン環、ナフタレン環等を含むアルアルキル基が好ましい。アルアルキル基のアルキル部分（すなわち、アルキレン基）の炭素数は1～4が好ましい。特に好ましいアルアルキル基は、フェニル基を有する炭素数1～2のアルキル基、または1～2個の低級アルキル基やハロゲン原子で置換されたフェニル基を有する炭素数1～2のアルキル基である。具体的には、フェニルメチル基、2-フェニルエチル基、3-メチルフェニルメチル基、2-（3-メチルフェニル）エチル基、3-トリフルオロメチルフェニルメチル基、2-（3-トリフルオロメチルフェニル）エチル基、3-クロロフェニルメチル基、2-（3-クロロフェニル）エチル基、2-（3, 5-ジクロロフェニル）エチル基、2-（3, 4-ジクロロフェニル）エチル基などが好ましい。

置換あるいは非置換のアリールオキシアルキル基であるR'としては、ハロゲン原子、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基、水酸基等でアリール基が置換されていてもよい、ベンゼン環、フラン環、チオフェン環、ナフタレン環等を含むアリールオキシアルキル基が好ましい。アリール基としてはフェニル基が好ましく、このフェニル基はハロゲン原子またはハロゲン化アルキル基を1～3個有していることが好ましい。アリールオキシ基で置換されたアルキル基部分の炭素数は1～3が好ましい。特に好ましい具体的なアリールオキシアルキル基としては、フェノキシメチル基、3-クロロフェノキシメチル基、3-フルオロフェノキシメチル基、3-トリフルオロメチルフェノキシメチル基、3, 5-ジクロロフェノキシメチル基、3, 4-ジクロロフェノキシメチル基、3, 5-ジフルオロフェノキシメチル基、3, 4-ジフルオロフェノキシメチル基、3, 5-ビス（トリフルオロメチル）フェノキシメチル基、3, 4-ビス（トリフルオロメチル）フェノキシメチル基などがある。

上記以外のR'としては、置換基を有するアルキル基の1種である前記シクロアルキル基で置換された炭素数1～4のアルキル基が好ましい。このシクロアルキル基としてはシクロペンチル基とシクロヘキシル基が好ましく、このア

ルキル基としては炭素数 1 ~ 2 のアルキル基が好ましい。具体的なこの基としては、シクロペンチルメチル基、2-シクロペンチルエチル基、シクロヘキシルメチル基などがある。

上記 R^1 としてさらに好ましい基は、上記したような置換あるいは非置換のアリールオキシアルキル基および置換あるいは非置換のアルアルキル基である。そのうちでも、3, 5-ジクロロフェノキシメチル基、3, 4-ジクロロフェノキシメチル基、3-クロロフェノキシメチル基などの置換フェノキシメチル基、フェニルメチル基、および、3-メチルフェニルメチル基、3-トリフルオロメチルフェニルメチル基、3, 5-ジクロロフェニルメチル基、3, 4-ジクロロフェニルメチル基などの置換フェニルメチル基が好ましい。特に 3, 5-ジクロロフェノキシメチル基、3, 4-ジクロロフェノキシメチル基、3-クロロフェノキシメチル基などのハロゲン原子置換フェノキシメチル基、およびフェノキシメチル基が好ましい。

R^2 、 R^3 は、それぞれ独立に水素原子あるいはアシル基であるか、または後述する単結合である。好ましくは R^2 、 R^3 のいずれも水素原子であるか、一方がアシル基で他方が水素原子である場合である。一方がアシル基である場合は R^2 がアシル基であることが好ましい。 R^2 、 R^3 の少なくとも一方がアシル基である化合物は生体内での加水分解により生理活性のある化合物に変換されうることよりプロドラッグとして有用である。アシル基としては、炭素数 2 ~ 20 のアシル基、特に 2 ~ 20 の脂肪族炭化水素系のアシル基が好ましい。特に、 R^2 、 R^3 のいずれかが炭素数 4 以上の脂肪族直鎖状炭化水素系のアシル基である含フッ素プロスタグランジン誘導体は、脂溶性が向上したプロドラッグとして有用である。

Z は、 $-OR^4$ 、 $-NHCOR^5$ 、 $-NH SO_2 R^6$ 、 $-SR^7$ 、または、 R^2 あるいは R^3 と Z とが共同して単結合を表す。 R^2 あるいは R^3 と Z とが共同して単結合を表すとは、Z が OH であり、かつ R^2 あるいは R^3 の少なくとも一方が水素原子である化合物 (α 鎖末端にカルボキシル基、9 位あるいは 11 位の少なくとも一方に水酸基を有する化合物) のカルボキシル基と水酸基とがエステル化反応して生じるような、 α 鎖末端と 9 位あるいは 11 位とがエ

エステル結合で環化していることを表す。このエステル結合で環化した化合物は、生体内で加水分解により生理活性のある化合物に変換されうることより、プロドラッグとして有用である。

$-OR^4$ 、 $-NHCOR^5$ 、 $-NH SO_2 R^6$ 、または $-SR^7$ で表される基における $R^4 \sim R^7$ としては水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、アルアルキル基を用いる。アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、およびアルアルキル基のアルキル基部分は直鎖状であっても分岐状を有していてもよく、ハロゲン原子などの種々の置換基を有していてもよい。また、シクロアルキル基、アリール基、およびアルアルキル基の環にはアルキル基その他の置換基を有していてもよい。これら置換基としては、例えば前記 R^1 の説明の項で記載した置換基がある。

$R^4 \sim R^7$ としてのアルキル基、アルケニル基、アルキニル基としては、それぞれ炭素数が20以下、特に8以下のものが好ましい。具体的なこれら鎖状炭化水素基としては、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、 n -ペンチル基、 n -ヘキシル基、 n -ヘプチル基、 n -オクチル基、 n -デシル基、1-メチルペンチル基、1,1-ジメチルペンチル基、1-メチルヘキシル基、2-メチルペンチル基、2-メチルヘキシル基などが挙げられる。アルケニル基としては、アリル基、2-ブテニル基、3-ペンテニル基、1-メチル-3-ペンテニル基、1-メチル-3-ヘキセニル基、1,1-ジメチル-3-ペンテニル基、1,1-ジメチル-3-ヘキセニル基などが挙げられる。アルキニル基としては、プロパルギル基、3-ペンチニル基、1-メチル-3-ペンチニル基、1-メチル-3-ヘキシニル基、1,1-ジメチル-3-ペンチニル基、1,1-ジメチル-3-ヘキシニル基などが挙げられる。

また、 $R^4 \sim R^7$ としての置換アルキル基としては、例えばハロゲン原子置換アルキル基やシクロアルキル基置換アルキル基があり、ハロゲン原子置換アルキル基の炭素数は6以下が好ましく、シクロアルキル基置換アルキル基のアルキル基部分の炭素数は1~2が好ましい。ハロゲン原子置換アルキル基としては、例えばトリフルオロメチル基やペンタフルオロエチル基などが挙げられ

る。シクロアルキル基置換アルキル基としては、例えばシクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基などが挙げられる。

$R^4 \sim R^7$ としてのシクロアルキル基としてはそれらの炭素数は10以下が好ましい。具体的にはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、2, 2-ジメチルシクロプロピル基、3-シクロペンチニル基、3-シクロヘキシニル基、シクロオクタニル基などが挙げられる。

$R^4 \sim R^7$ としてのアリール基としては置換または非置換のフェニル基が好ましい。置換基としては、アルキル基（炭素数4以下が好ましい）、ハロゲン化メチル基、ハロゲン原子、アルコキシ基、アシル基、アシルアミノ基、ニトロ基などが好ましい。具体的には、フェニル基、4-メチルフェニル基、4-(*t*-ブチル)フェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、4-クロロフェニル基、4-アセチルフェニル基、4-ベンゾイルフェニル基、4-アセチルアミノフェニル基、4-ベンゾイルアミノフェニル基、3-ニトロフェニル基、4-ニトロフェニル基、などが挙げられる。

$R^4 \sim R^7$ としてのアルアルキル基としてはフェニル基を有する炭素数4以下（好ましくは1~2）のアルキル基からなるアルアルキル基が好ましい。それらにおけるフェニル基にはアルキル基（炭素数4以下が好ましい）、ハロゲン化メチル基、ハロゲン原子、アルコキシ基、アシル基、アシルアミノ基、ニトロ基などの置換基を有していてもよい。また、アルアルキル基のアルキル基部分は分岐を有していてもよい。

具体的には、ベンジル基、フェネチル基、ジフェニルメチル基、(3-メチルフェニル)メチル基、(3-クロロフェニル)メチル基、(3-フルオロフェニル)メチル基、(3-ブロモフェニル)メチル基、{(3-トリフルオロメチル)フェニル}メチル基、1-(3-メチルフェニル)エチル基、1-(3-クロロフェニル)エチル基、1-{(3-トリフルオロメチル)フェニル}エチル基、1-(3-フルオロフェニル)エチル基、1-(3-ブロモフェニル)エチル基、2-(3-メチルフェニル)エチル基、2-(3-クロロフェニル)エチル基、2-{(3-トリフルオロメチル)フェニル}エチル基、

2-(3-フルオロフェニル)エチル基、2-(3-ブロモフェニル)エチル基、1-メチル-2-(3-メチルフェニル)エチル基、1-メチル-2-(3-クロロフェニル)エチル基、1-メチル-2-{(3-トリフルオロメチル)フェニル}エチル基、1-メチル-2-(3-フルオロフェニル)エチル基、1-メチル-2-(3-ブロモフェニル)エチル基、などが挙げられる。

$R^4 \sim R^7$ としては、それぞれ、置換基を有していてもよい、アルキル基、シクロアルキル基、およびアルアルキル基であることが好ましい。置換基としてはハロゲン原子または環に結合した炭素数4以下のアルキル基が好ましい。さらに好ましい $R^4 \sim R^7$ はそれぞれアルキル基であり、加えて R^6 はハロゲン原子で置換されたアルキル基である。

Zとしては、特に $-OR^4$ で表される基であることが好ましい。この場合の R^4 は水素原子であるかアルキル基、シクロアルキル基、アルアルキル基などの炭素数1~20の炭化水素基であることが好ましい。 R^4 が炭化水素基などである化合物は生体内での加水分解により生理活性のある化合物に変換されうることよりプロドラッグとして有用である。また、炭化水素基の種類を選択して化合物の脂溶性を向上することもできる。最も好ましいZは水酸基、イソプロポキシ基、エトキシ基、メトキシ基、イソブトキシ基、シクロヘキシルオキシ基、およびベンジルオキシ基である。

本発明における含フッ素プロスタグランジン誘導体がカルボキシ基などの酸性基を有する場合、例えばZが水酸基である場合、この含フッ素プロスタグランジン誘導体は塩基との塩であってもよい。同様にアミノ基などの塩基性基を有する場合、酸との塩であってもよい。塩基との塩としては、例えばナトリウム塩やカリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩やマグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、無置換アンモニウム塩やアルキル置換アンモニウム塩などのアンモニウム塩などがある。酸との塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩などの無機酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、クエン酸塩、コハク酸塩、p-トルエンスルホン酸塩などの有機酸塩などがある。

本発明における含フッ素プロスタグランジン誘導体は、一般的なプロスタグランジン F_2 。合成法によりプロスタグランジン骨格を合成したのち、15位の

水酸基をフッ素化反応によりフッ素原子に変換する方法で合成できる。プロスタグランジン F_2 。合成法としては公知の方法を適用できる。例えば、Corey ラクトンを出発原料として、 ω 鎖をまず導入し、 ω 鎖付 Corey ラクトンに変換する。次いで、ラク톤をラクトールに還元し Wittig 反応で α 鎖ユニットを導入したのちに、カルボン酸部分をエステル、アシルアミド、スルホンアミド、チオエステルなどに変換し、所望により水酸基の脱保護、またはアシル化を行い、プロスタグランジン F_2 。骨格を合成してフッ素化原料であるプロスタグランジン類となしうる。

この後、この原料プロスタグランジン類の 15 位の水酸基をフッ素化する。フッ素化は通常、水酸基と立体化学が反転したフッ素化体が主生成物として得られるので、天然型の水酸基と同じ向き of フッ素化体を効率的に得る場合には、非天然型の水酸基を合成すればよい。この水酸基をフッ素化せしめて一般式 (1) で表される含フッ素プロスタグランジン誘導体に変換するには、種々の公知のフッ素化法が適用できる。例えば、種々の求核的フッ素化剤を用い不活性溶媒中で反応させる方法が採用される。

原料プロスタグランジン類がフッ素化反応時においてフッ素化されるおそれのある官能基を有している場合はその官能基をあらかじめ保護基で保護しておくことが好ましい。例えば R^2 や R^3 が水素原子である場合は保護基で保護して 15 位の水酸基をフッ素化し、その後脱保護を行い本発明含フッ素プロスタグランジン誘導体とすることが好ましい。

保護基としては、例えば、トリオルガノシリル基、アシル基、アルキル基、アルアルキル基、環状エーテル基などがある。また、1, 3-ジオールの一般的な保護基である環状アセタール、環状ケタール、環状オルトエステル、環状シリルエーテル、環状カーボナート、環状ボロナートなどを用いることもできる。なお、9 位や 11 位の水酸基を保護するアシル基は、アシル基である場合の R^2 や R^3 と同じものであっても異なるものであってもよい。保護基として用いたもの以外のアシル基を有する化合物は、保護基を脱保護した後新たなアシル基を導入することで合成できる。

トリオルガノシリル基は、アルキル基、アリール基、アルアルキル基、アル

コキシル基などの有機基がケイ素原子に3個結合した基であり、特に低級アルキル基あるいはアリール基から選ばれる少なくとも1種の基を3個有するトリオルガノシリル基が好ましい。具体的には、例えばt-ブチルジメチルシリル基、t-ブチルジフェニルシリル基、トリエチルシリル基、トリフェニルシリル基、トリイソプロピルシリル基などが好ましい。

アシル基としては、アセチル基、トリフルオロアセチル基、ピバロイル基、ベンゾイル基やp-フェニルベンゾイル基が好ましく、環状エーテル基としてはテトラヒドロピラニル基やテトラヒドロフラニル基が好ましい。また、置換基を有していてもよいアルキル基やアルアルキル基としては、メトキシメチル基、1-エトキシエチル基、2-メトキシエトキシメチル基などのアルコキシアルキル基、およびベンジル基、メトキシベンジル基、トリチル基などがある。

環状アセタール、環状ケタールとしてはメチレンアセタール、エチリデンアセタール、イソプロピリデンアセタールなどが好ましく、環状オルトエステルとしてはメトキシメチレンアセタール、ジメトキシメチレンアセタールなどが好ましい。環状シリルエーテルとしては、1, 3-(1, 1, 3, 3-テトライソプロピルジシロキサニリデン)誘導体などが好ましく、環状ボロナートとしてはフェニルボロナートなどが好ましい。

上記のような水酸基の保護基は常法により水酸基へ変換できる。例えば、「新実験化学講座14有機化合物の合成と反応(I)、(II)、(V)」(丸善)、「プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス」(T. W. Greene 著、J. Wiley & Sons)等の成書に記載の方法により、容易に水酸基へ変換できる。

15位に水酸基を有する原料プロスタグランジン類をフッ素化せしめて含フッ素プロスタグランジン誘導体を製造する方法においてはフッ素化剤が使用される。また、フッ素化は不活性溶媒中で実施するのが好ましい。さらに、フッ素化は塩基の存在下に行ってもよい。フッ素化の反応温度は、通常の場合、-150~+100℃程度であり、-80~+40℃が好ましい。

原料プロスタグランジン類をフッ素化せしめて含フッ素プロスタグランジン

誘導体を製造する方法において使用するフッ素化剤としては、特に限定されず、公知ないしは周知の求核的フッ素化剤を使用できる。例えば、北爪智也、石原孝、田口武夫著「フッ素の化学」（講談社サイエンティフィック）などの成書に記載の求核的フッ素化剤を使用できる。具体的には、例えば、三フッ化ジアルキルアミノ硫黄誘導体、テトラフルオロフェニルホスホラン、ジエチルアミン-クロロトリフルオロエテン付加物やジエチルアミン-ヘキサフルオロプロペン付加物などのフルオロアルキルアミン反応剤、HF-ピリジンやHF-トリエチルアミンなどのフッ化水素アミン錯体類、四フッ化ケイ素や四フッ化硫黄、フッ化カリウム、フッ化セシウムやフッ化銀などの金属フッ化物、テトラブチルアンモニウムフルオリド、テトラエチルアンモニウムフルオリドやテトラブチルフルオロホスホランなどのアンモニウムやホスホニウム塩類などが挙げられる。

収率や選択性の点において、特に好ましい求核的フッ素化剤は三フッ化ジアルキルアミノ硫黄誘導体で、具体的には、モルホリノサルファトリフルオリド、ピペリジノサルファトリフルオリド、ジエチルアミノサルファトリフルオリド、ジメチルアミノサルファトリフルオリドなどが好ましい。

これらフッ素化剤によって原料プロスタグランジン類の水酸基を直接フッ素化してもよい。また、フッ素化の反応性を高めたり副反応を抑制するために、水酸基をスルホナートやシリルエーテルなどの誘導体に変換してからフッ素化してもよい。これらのスルホナートとしては、メタンスルホナート、p-トルエンスルホナート、ベンゼンスルホナート、トリフルオロメタンスルホナートなどが、シリルエーテルとしてはトリメチルシリルエーテルなどが好ましい。

フッ素化剤の量としては、通常の場合、基質となる原料プロスタグランジン類の1重量部に対して0.5～20重量部程度が適当であり、好ましくは1～5重量部程度がよい。

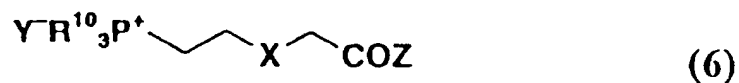
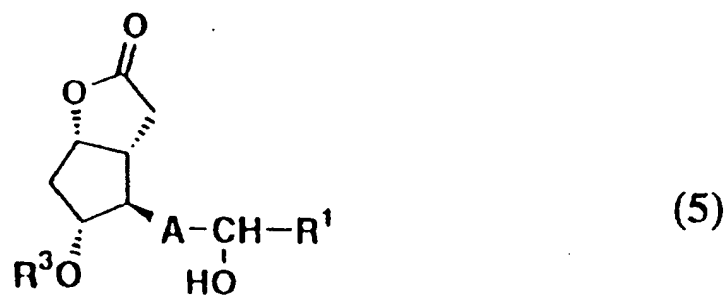
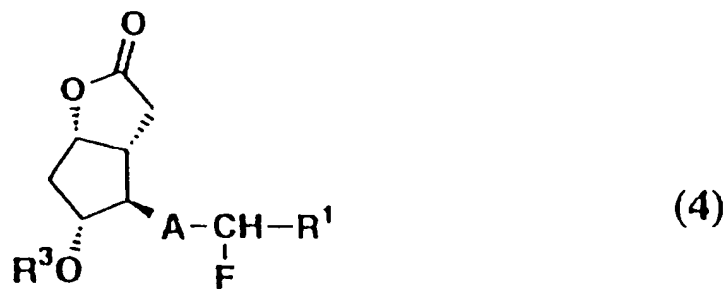
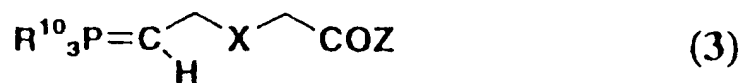
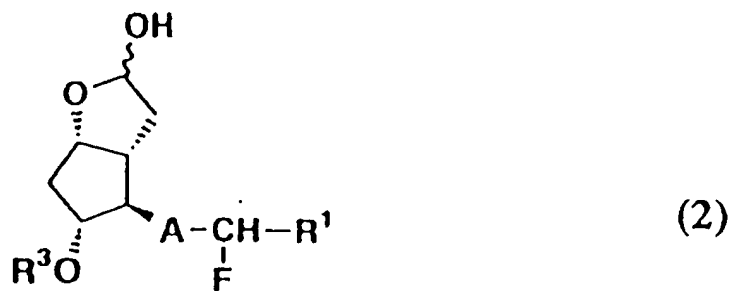
不活性溶媒としてはハロゲン系溶媒、エーテル系溶媒、炭化水素系溶媒、極性溶媒、またはこれらの混合溶媒が好ましい。不活性溶媒の量としては、通常の場合、プロスタグランジン類の1重量部に対して5～1000重量部程度が適当で、好ましくは10～100重量部がよい。

ハロゲン系溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素、クロロベンゼン、ジクロロペンタフルオロプロパン等が好ましい。エーテル系溶媒としては、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン [THF]、1, 4-ジオキサン、ジメトキシエタン、ジグリム、t-ブチルメチルエーテル等が好ましい。炭化水素系溶媒としては、ヘキサン、トルエン、ベンゼン、ペンタン、キシレン、石油エーテル等が好ましい。極性溶媒としては、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホルアミド [HMPA]、1, 3-ジメチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2 (1H)-ピリミジノン [DMPU]、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン [DMI]、N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン [TMEDA] 等が好ましい ([] 内は略称を表す)。

また、フッ素化反応に使用できる塩基としては、第三級アミンや芳香族アミンなどのアミン類、およびアルカリ金属やアルカリ土類金属の塩が好ましい。具体的には、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、2, 6-ルチジン、ジメチルアミノピリジン、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどが挙げられる。

さらに、本発明の含フッ素プロスタグランジン誘導体 (1) は、下記一般式 (2) で表される含フッ素ラクトール類に下記一般式 (3) で表されるホスホラン類 (3) を作用させることによっても製造することができる。より具体的には、たとえば、下記一般式 (5) で表されるアルコール類 (以下、アルコール類 (5) という) をフッ素化することにより下記一般式 (4) で表される含フッ素ラクトン類 (以下、含フッ素ラクトン類 (4) という) を製造し、次いで含フッ素ラクトン類 (4) を還元して一般式 (2) で表される含フッ素ラクトール類 (以下、含フッ素ラクトール類 (2) という) を製造する。一方、下記一般式 (6) で表されるホスホニウム塩類 (以下、ホスホニウム塩類 (6) という) より一般式 (3) で表されるホスホラン類 (以下、ホスホラン類 (3) という) を製造し、このホスホラン類 (3) を含フッ素ラクトール類 (2) に作用させることにより本発明の含フッ素プロスタグランジン誘導体 (1) を製造できる。以下これらの方法について説明する。なお、下記一般式 (3) お

よび(6)における R^{10} は置換あるいは非置換のアリール基、置換あるいは非置換のアルキル基、置換あるいは非置換のアルアルキル基、またはジアルキルアミノ基を表し、Yは塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子を表す。



アルコール類（５）は基本的に公知の化合物であり、公知の方法で製造できる。アルコール類（５）のフッ素化は、基本的に前記のフッ素化方法を用いることができる。フッ素化される水酸基と立体配置、フッ素化されない水酸基の保護、用いるフッ素化剤や溶媒、および反応温度や塩基の使用などのフッ素化の条件などについても前記と同様である。

上記フッ素化反応で得られた含フッ素ラクトン類（４）を次に還元して含フッ素ラクトール類（２）を製造する。この方法としては不活性溶媒中で還元剤を作用させる方法が通常用いられる。例えば、「新実験化学講座 15 酸化と還元（II）」（丸善）、「第 4 版実験化学講座 26 有機合成 VIII、不斉合成・還元・糖・標識化合物」（丸善）などの成書に記載されている方法を使用できる。

この還元反応で用いられる還元剤の量としては、通常の場合、含フッ素ラクトン類（４）の 1 当量に対して通常 0.01～50 当量が適当であり、5～20 当量が好ましい。反応温度は－150～＋100℃程度が好ましく、特に－80～0℃が好ましい。

還元剤としては、水素化ジイソブチルアルミニウム〔DIBALH〕、ジアルキルアルミニウムアルコキシド、水素化アルミニウムリチウム、水素化トリブチルスズ、水素化トリフェニルスズ、トリエチルシラン、トリクロロシラン、ジメチルフェニルシラン、ジフェニルシラン、水素化ホウ素ナトリウム、トリメトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化トリ（ｓ－ブチル）ホウ素リチウム、水素化トリ（ｓ－ブチル）ホウ素カリウム、水素化トリエチルホウ素リチウム、水素化トリシアミルホウ素リチウム、水素化トリシアミルホウ素カリウム、水素化ホウ素亜鉛、水素化ホウ素カルシウム、水素化トリアルコキシアルミニウムリチウム、水素化ビス（２－メトキシエトキシ）アルミニウムナトリウム、ジボラン、ジシアミルボラン、テキシルボラン、9－ボラビシクロ〔3.3.1〕ノナンなどが挙げられ、水素化ジイソブチルアルミニウム〔DIBALH〕、水素化ビス（２－メトキシエトキシ）アルミニウムナトリウムが好ましい。

還元反応に使用される不活性溶媒としてはエーテル系溶媒、炭化水素系溶媒

、極性溶媒、またはこれらの混合溶媒が好ましい。エーテル系溶媒、炭化水素系溶媒、極性溶媒の具体例としては、前記フッ素化反応の説明中に具体例として記載したエーテル系溶媒、炭化水素系溶媒、極性溶媒が好ましい。なかでも、ジエチルエーテル、THF、*t*-ブチルメチルエーテル、トルエン、およびベンゼンが特に好ましい。なお、還元反応で生成する含フッ素ラクトール類（2）の水酸基の立体配置は特に限定されない。

前記のようにホスホラン類（3）は対応するホスホニウム塩類（6）より、不活性溶媒中、塩基の存在下に製造される。生成ホスホラン類（3）は通常単離せずそのまま含フッ素ラクトール類（2）とのWillig反応に用いられる。ホスホラン類（3）を対応するホスホニウム塩類（6）より製造する方法については、例えば、「新実験化学講座 14 有機化合物の合成と反応（I）」（丸善）、「第4版実験化学講座 19 有機合成 I、炭化水素・ハロゲン化合物」（丸善）などの成書に記載の方法、Schaafらの方法（J. Med. Chem. 22, 1340 (1979)）などを採用できる。

ホスホラン類（3）やホスホニウム塩類（6）におけるZとしては前記Zのいずれであってもよいが、通常はこれらの化合物における水酸基（すなわち、 R^4 が水素原子である OR^4 ）である。このホスホラン類（3）に含フッ素ラクトール類（2）を作用させてZが水酸基である含フッ素プロスタグランジン誘導体（1）が得られる。Zが水酸基以外の基である含フッ素プロスタグランジン誘導体（1）を製造する場合は、この含フッ素プロスタグランジン誘導体（1）のZを水酸基以外のZに変換する方法を用いることが好ましい。ホスホラン類（3）の段階以前でZを水酸基以外の基とし、Zが水酸基以外の基である含フッ素プロスタグランジン誘導体（1）を製造することもできる。

なお、Zが $-NHCO R^5$ や $-NH SO_2 R^6$ であるホスホニウム塩類（6）をホスホラン類（3）に変換した際、ホスホラン類（3）における $-NHCO R^5$ や $-NH SO_2 R^6$ の窒素原子に結合した水素原子は金属イオンに変換されることがある。ひいてはこれと含フッ素ラクトール類（2）とをWillig反応で反応させて得られる反応生成物もこの部分が金属イオンとなる。この金属イオンは、ホスホニウム塩類（6）をホスホラン類（3）に変換する際に用い

た塩基の金属イオン（特にアルカリ金属イオンやアルカリ土類金属イオン）に由来する。この金属イオンは、必要であれば加水分解等の処理により水素原子に変換することができる。

ホスホラン類（３）の使用量は、通常の場合、含フッ素ラクトール類（２）の１当量に対して０．１～２０当量程度が適当であり、１～１０当量が好ましい。含フッ素ラクトール類（２）にホスホラン類（３）を作用させる反応は一般にWillig型反応と呼ばれている反応である。本発明における含フッ素ラクトール類（２）とホスホラン類（３）の反応にはこのWillig型反応に通常使用される条件を採用できる。特に、反応を塩基性条件下で行い、さらに不活性溶媒中で実施することが好ましい。反応温度は、通常の場合、－１５０～＋２００℃程度が適当であり、－８０～＋１００℃が好ましい。

塩基の量としては、通常の場合、含フッ素ラクトール類（２）の１当量に対して０．１～２０当量程度が適当であり、１～１０当量が好ましい。塩基の種類としては、ホスホラン類（３）の原料のホスホニウム塩類（６）のリン原子の α 位の炭素に結合した水素の酸性度や生成ホスホラン類（３）の安定性などを考慮して適切な種類の塩基を使用する。そのような塩基としては、例えば下記のような塩基のなかから選択できる。

水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N－メチルモルホリン、ジアザビシクロノネン、ジアザビシクロウンデセン、カリウム t－ブトキシド、リチウムアミド、ナトリウムアミド、カリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジエチルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウムイソプロピルシクロヘキシルアミド、リチウム－２，２，６，６－テトラメチルピペリジン、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムジエチルアミド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウム－３－アミノプロピルアミド、カリウムヘキサメチルジシラジド、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ジメチルナトリウム、n－ブチルリチウム、s－ブチルリチウム、t－ブチルリチウム、メチルリチウム、フェニルリチウム、リチウムナフタレニド、リチ

ウムビフェニリド、トリチルナトリウム。

これら塩基のうち、炭酸カリウム、カリウム *t*-ブトキシド、リチウムアミド、ナトリウムアミド、カリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジエチルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウムイソプロピルシクロヘキシルアミド、リチウム-2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムジエチルアミド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウム-3-アミノプロピルアミド、カリウムヘキサメチルジシラジド、ジメチルナトリウムが好ましく、カリウム *t*-ブトキシド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド、およびジメチルナトリウムが特に好ましい。

不活性溶媒としてはエーテル系溶媒、炭化水素系溶媒、極性溶媒、水系溶媒、アルコール系溶媒、またはこれらの混合溶媒が好ましい。不活性溶媒の使用量としては、通常の場合、含フッ素ラクトール類(2)の1重量部に対して5～1000重量部程度が適当であり、10～100重量部が好ましい。エーテル系溶媒、炭化水素系溶媒、極性溶媒の具体例としては、前記フッ素化反応の説明中に具体例として記載したエーテル系溶媒、炭化水素系溶媒、極性溶媒が好ましい。水系溶媒としては、水や水とアルコール系溶媒との混合溶媒が好ましい。アルコール系溶媒としてはメタノール、エタノール、*t*-ブタノール、*t*-アミルアルコールなどが好ましい。特に好ましい溶媒としては、ジエチルエーテル、THF、1, 2-ジメトキシエタン、*t*-ブチルメチルエーテル、トルエン、およびベンゼンがある。

得られた含フッ素プロスタグランジン誘導体(1)は必要により、そのZを他のZに変換できる。例えばZが水酸基である場合、適宜常法によりエステル、カルボン酸の塩、アシルアミド、スルホンアミド、チオエステル等に変換できる。

Zをエステル化するには、通常の方法、例えば、「新実験化学講座14有機化合物の合成と反応(II)」(丸善)などの成書に記載の方法などを採用できる。例えば、アルコール類やフェノール類との縮合によるエステル化、O-アルキル化剤によるエステル化、アルケン類およびアルキン類を用いるエステル化

、硫酸ジアルキル類やハロゲン化炭化水素類によるエステル化などの方法が用いられる。

アシルアミド類やスルホンアミド類に変換するには、例えば、Tithereleyらの方法（J. Chem. Soc. 85, 1673(1904)）、Lynchらの方法（Can. J. Chem. 50, 2143(1972)）、Davidsonらの方法（J. Am. Chem. Soc. 80, 376(1958)）などを採用できる。また、カルボン酸を酸ハライドや活性エステルに変換したのちに、直接アミド類やスルホンアミド類と縮合反応を行うか、あるいはアミン類と反応させ、一旦アミド類に変換したのちに、アシル化またはスルホニル化する方法などが用いられる。

Zをチオエステル類に変換するには、「新実験化学講座 14 有機化合物の合成と反応(III)」(丸善)、「プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス」(T. W. Greene 著、J. Wiley & Sons)などの成書に記載の方法などを採用できる。例えば、カルボン酸を酸ハライドや活性エステルに変換したのち、チオール類と反応する方法などが用いられる。

一般式(1)で表される化合物の具体例を下記に示すが、これらに限定されない。

16-(3, 5-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシー-15-フルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF₂。メチルエステル。

16-(3, 5-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシー-15-フルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF₂。エチルエステル。

16-(3, 5-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシー-15-フルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF₂。イソプロピルエステル。

16-(3, 4-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシー-15-フルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF₂。メチルエステル。

16-(3,4-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオロ-17,18,19,20-テトラノルプロスタグランジンF₂。エチルエステル。

16-(3,4-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオロ-17,18,19,20-テトラノルプロスタグランジンF₂。イソプロピルエステル。

16-(3-クロロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオロ-17,18,19,20-テトラノルプロスタグランジンF₂。メチルエステル。

16-(3-クロロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオロ-17,18,19,20-テトラノルプロスタグランジンF₂。エチルエステル。

16-(3-クロロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオロ-17,18,19,20-テトラノルプロスタグランジンF₂。イソプロピルエステル。

16-(3,5-ジフルオロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオロ-17,18,19,20-テトラノルプロスタグランジンF₂。メチルエステル。

16-(3,5-ジフルオロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオロ-17,18,19,20-テトラノルプロスタグランジンF₂。エチルエステル。

16-(3,5-ジフルオロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオロ-17,18,19,20-テトラノルプロスタグランジンF₂。イソプロピルエステル。

16-(3,4-ジフルオロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオロ-17,18,19,20-テトラノルプロスタグランジンF₂。メチルエステル。

16-(3,4-ジフルオロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオロ-17,18,19,20-テトラノルプロスタグランジンF₂。エチルエステル。

16-(3,4-ジフルオロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオ

ロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF₂。 イソプロピルエステル。

16-(3-フルオロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF₂。 メチルエステル。

16-(3-フルオロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF₂。 エチルエステル。

16-(3-フルオロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF₂。 イソプロピルエステル。

16-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェノキシ]-15-デオキシ-15-フルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF₂。 メチルエステル。

16-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェノキシ]-15-デオキシ-15-フルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF₂。 エチルエステル。

16-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェノキシ]-15-デオキシ-15-フルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF₂。 イソプロピルエステル。

16-[3, 4-ビス(トリフルオロメチル)フェノキシ]-15-デオキシ-15-フルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF₂。 メチルエステル。

16-[3, 4-ビス(トリフルオロメチル)フェノキシ]-15-デオキシ-15-フルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF₂。 エチルエステル。

16-[3, 4-ビス(トリフルオロメチル)フェノキシ]-15-デオキシ-15-フルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF₂。 イソプロピルエステル。

16-[3-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-15-デオキシ-15-フルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}。メチルエステル。

16-[3-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-15-デオキシ-15-フルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}。エチルエステル。

16-[3-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-15-デオキシ-15-フルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}。イソプロピルエステル。

16-フェノキシ-15-デオキシ-15-フルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}。メチルエステル。

16-フェノキシ-15-デオキシ-15-フルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}。エチルエステル。

16-フェノキシ-15-デオキシ-15-フルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}。イソプロピルエステル。

16-(3-メチルフェニル)-15-デオキシ-15-フルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}。メチルエステル。

16-(3-メチルフェニル)-15-デオキシ-15-フルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}。エチルエステル。

16-(3-メチルフェニル)-15-デオキシ-15-フルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}。イソプロピルエステル。

16-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-15-デオキシ-15-フルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}。メチルエステル。

16-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-15-デオキシ-15-フルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}。エチルエステル。

16-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-15-デオキシ-15-

フルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}。イソプロピルエステル。

16-フェニル-15-デオキシ-15-フルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}。メチルエステル。

16-フェニル-15-デオキシ-15-フルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}。エチルエステル。

16-フェニル-15-デオキシ-15-フルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}。イソプロピルエステル。

17-フェニル-15-デオキシ-15-フルオロ-18, 19, 20-トリノルプロスタグランジンF_{2α}。メチルエステル。

17-フェニル-15-デオキシ-15-フルオロ-18, 19, 20-トリノルプロスタグランジンF_{2α}。エチルエステル。

17-フェニル-15-デオキシ-15-フルオロ-18, 19, 20-トリノルプロスタグランジンF_{2α}。イソプロピルエステル。

15-デオキシ-15-フルオロ-13, 14-ジヒドロプロスタグランジンF_{2α}。メチルエステル。

15-デオキシ-15-フルオロ-13, 14-ジヒドロプロスタグランジンF_{2α}。エチルエステル。

15-デオキシ-15-フルオロ-13, 14-ジヒドロプロスタグランジンF_{2α}。イソプロピルエステル。

16-(3, 5-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオロ-13, 14-ジヒドロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}。メチルエステル。

16-(3, 5-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオロ-13, 14-ジヒドロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}。エチルエステル。

16-(3, 5-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオロ-13, 14-ジヒドロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}。イソプロピルエステル。

16-(3,4-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオロ-13,14-ジヒドロ-17,18,19,20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}。メチルエステル。

16-(3,4-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオロ-13,14-ジヒドロ-17,18,19,20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}。エチルエステル。

16-(3,4-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオロ-13,14-ジヒドロ-17,18,19,20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}。イソプロピルエステル。

16-(3-クロロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオロ-13,14-ジヒドロ-17,18,19,20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}。メチルエステル。

16-(3-クロロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオロ-13,14-ジヒドロ-17,18,19,20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}。エチルエステル。

16-(3-クロロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオロ-13,14-ジヒドロ-17,18,19,20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}。イソプロピルエステル。

16-フェノキシ-15-デオキシ-15-フルオロ-13,14-ジヒドロ-17,18,19,20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}。メチルエステル。

16-フェノキシ-15-デオキシ-15-フルオロ-13,14-ジヒドロ-17,18,19,20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}。エチルエステル。

16-フェノキシ-15-デオキシ-15-フルオロ-13,14-ジヒドロ-17,18,19,20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}。イソプロピルエステル。

17-フェニル-15-デオキシ-15-フルオロ-13,14-ジヒドロ-18,19,20-トリノルプロスタグランジンF_{2α}。メチルエステル。

17-フェニル-15-デオキシ-15-フルオロ-13, 14-ジヒドロ-18, 19, 20-トリノルプロスタグランジンF_{2α}。 エチルエステル。

17-フェニル-15-デオキシ-15-フルオロ-13, 14-ジヒドロ-18, 19, 20-トリノルプロスタグランジンF_{2α}。 イソプロピルエステル。

16-(3, 5-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオロ-3-オキサー-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}。 メチルエステル。

16-(3, 5-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオロ-3-オキサー-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}。 エチルエステル。

16-(3, 5-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオロ-3-オキサー-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}。 イソプロピルエステル。

16-(3, 4-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオロ-3-オキサー-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}。 メチルエステル。

16-(3, 4-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオロ-3-オキサー-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}。 エチルエステル。

16-(3, 4-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオロ-3-オキサー-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}。 イソプロピルエステル。

16-(3-クロロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオロ-3-オキサー-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}。 メチルエステル。

16-(3-クロロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオロ-3-オキサー-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}。 エチルエステル。

16-(3-クロロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオロ-3-オキサ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジン $F_{2\alpha}$ イソプロピルエステル。

15-デオキシ-15-フルオロ-9-ピバロイルプロスタグランジン $F_{2\alpha}$ メチルエステル。

15-デオキシ-15-フルオロ-9-ピバロイルプロスタグランジン $F_{2\alpha}$ エチルエステル。

15-デオキシ-15-フルオロ-9-ピバロイルプロスタグランジン $F_{2\alpha}$ イソプロピルエステル。

16-(3, 5-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオロ-9-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジン $F_{2\alpha}$ メチルエステル。

16-(3, 5-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオロ-9-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジン $F_{2\alpha}$ エチルエステル。

16-(3, 5-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオロ-9-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジン $F_{2\alpha}$ イソプロピルエステル。

16-(3, 4-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオロ-9-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジン $F_{2\alpha}$ メチルエステル。

16-(3, 4-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオロ-9-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジン $F_{2\alpha}$ エチルエステル。

16-(3, 4-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオロ-9-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジン $F_{2\alpha}$ イソプロピルエステル。

16-(3-クロロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオロ-9-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジン $F_{2\alpha}$ メ

チルエステル。

16-(3-クロロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオロ-9-
ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}。エ
チルエステル。

16-(3-クロロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオロ-9-
ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}。イ
ソプロピルエステル。

16-(3, 5-ジフルオロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオ
ロ-9-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジ
ンF_{2α}。メチルエステル。

16-(3, 5-ジフルオロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオ
ロ-9-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジ
ンF_{2α}。エチルエステル。

16-(3, 5-ジフルオロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオ
ロ-9-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジ
ンF_{2α}。イソプロピルエステル。

16-(3, 4-ジフルオロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオ
ロ-9-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジ
ンF_{2α}。メチルエステル。

16-(3, 4-ジフルオロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオ
ロ-9-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジ
ンF_{2α}。エチルエステル。

16-(3, 4-ジフルオロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオ
ロ-9-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジ
ンF_{2α}。イソプロピルエステル。

16-(3-フルオロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオロ-9-
ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}。
メチルエステル。

16-(3-フルオロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオロ-9-

ーピバロイルー17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}。
エチルエステル。

16- (3-フルオロフェノキシ) -15-デオキシ-15-フルオロ-9-
ーピバロイルー17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}。
イソプロピルエステル。

16- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェノキシ] -15-デオキ
シ-15-フルオロ-9-ーピバロイルー17, 18, 19, 20-テトラノル
プロスタグランジンF_{2α}。メチルエステル。

16- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェノキシ] -15-デオキ
シ-15-フルオロ-9-ーピバロイルー17, 18, 19, 20-テトラノル
プロスタグランジンF_{2α}。エチルエステル。

16- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェノキシ] -15-デオキ
シ-15-フルオロ-9-ーピバロイルー17, 18, 19, 20-テトラノル
プロスタグランジンF_{2α}。イソプロピルエステル。

16- [3, 4-ビス (トリフルオロメチル) フェノキシ] -15-デオキ
シ-15-フルオロ-9-ーピバロイルー17, 18, 19, 20-テトラノル
プロスタグランジンF_{2α}。メチルエステル。

16- [3, 4-ビス (トリフルオロメチル) フェノキシ] -15-デオキ
シ-15-フルオロ-9-ーピバロイルー17, 18, 19, 20-テトラノル
プロスタグランジンF_{2α}。エチルエステル。

16- [3, 4-ビス (トリフルオロメチル) フェノキシ] -15-デオキ
シ-15-フルオロ-9-ーピバロイルー17, 18, 19, 20-テトラノル
プロスタグランジンF_{2α}。イソプロピルエステル。

16- [3- (トリフルオロメチル) フェノキシ] -15-デオキシ-15-
フルオロ-9-ーピバロイルー17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタ
グランジンF_{2α}。メチルエステル。

16- [3- (トリフルオロメチル) フェノキシ] -15-デオキシ-15-
フルオロ-9-ーピバロイルー17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタ
グランジンF_{2α}。エチルエステル。

16-[3-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-15-デオキシ-15-フルオロ-9-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}。イソプロピルエステル。

16-(3-メチルフェニル)-15-デオキシ-15-フルオロ-9-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}。メチルエステル。

16-(3-メチルフェニル)-15-デオキシ-15-フルオロ-9-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}。エチルエステル。

16-(3-メチルフェニル)-15-デオキシ-15-フルオロ-9-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}。イソプロピルエステル。

16-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-15-デオキシ-15-フルオロ-9-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}。メチルエステル。

16-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-15-デオキシ-15-フルオロ-9-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}。エチルエステル。

16-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-15-デオキシ-15-フルオロ-9-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}。イソプロピルエステル。

16-フェニル-15-デオキシ-15-フルオロ-9-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}。メチルエステル。

16-フェニル-15-デオキシ-15-フルオロ-9-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}。エチルエステル。

16-フェニル-15-デオキシ-15-フルオロ-9-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}。イソプロピルエステル。

17-フェニル-15-デオキシ-15-フルオロ-9-ピバロイル-18

, 19, 20-トリノルプロスタグランジンF_{2α}。メチルエステル。

17-フェニル-15-デオキシ-15-フルオロ-9-ピバロイル-18

, 19, 20-トリノルプロスタグランジンF_{2α}。エチルエステル。

17-フェニル-15-デオキシ-15-フルオロ-9-ピバロイル-18

, 19, 20-トリノルプロスタグランジンF_{2α}。イソプロピルエステル。

15-デオキシ-15-フルオロ-11-ピバロイルプロスタグランジンF_{2α}。メチルエステル。

15-デオキシ-15-フルオロ-11-ピバロイルプロスタグランジンF_{2α}。エチルエステル。

15-デオキシ-15-フルオロ-11-ピバロイルプロスタグランジンF_{2α}。イソプロピルエステル。

16-(3, 5-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオロ-11-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}。メチルエステル。

16-(3, 5-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオロ-11-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}。エチルエステル。

16-(3, 5-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオロ-11-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}。イソプロピルエステル。

16-(3, 4-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオロ-11-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}。メチルエステル。

16-(3, 4-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオロ-11-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}。エチルエステル。

16-(3, 4-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオロ-11-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}。イソプロピルエステル。

16-(3-クロロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオロ-11-
-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}
メチルエステル。

16-(3-クロロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオロ-11-
-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}
エチルエステル。

16-(3-クロロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオロ-11-
-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}
イソプロピルエステル。

16-(3, 5-ジフルオロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオ
ロ-11-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグラン
ジンF_{2α} メチルエステル。

16-(3, 5-ジフルオロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオ
ロ-11-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグラン
ジンF_{2α} エチルエステル。

16-(3, 5-ジフルオロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオ
ロ-11-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグラン
ジンF_{2α} イソプロピルエステル。

16-(3, 4-ジフルオロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオ
ロ-11-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグラン
ジンF_{2α} メチルエステル。

16-(3, 4-ジフルオロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオ
ロ-11-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグラン
ジンF_{2α} エチルエステル。

16-(3, 4-ジフルオロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオ
ロ-11-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグラン
ジンF_{2α} イソプロピルエステル。

16-(3-フルオロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオロ-1
1-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF₂

。 メチルエステル。

16- (3-フルオロフェノキシ) -15-デオキシ-15-フルオロ-11-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF₂。

。 エチルエステル。

16- (3-フルオロフェノキシ) -15-デオキシ-15-フルオロ-11-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF₂。

。 イソプロピルエステル。

16- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェノキシ] -15-デオキシ-15-フルオロ-11-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF₂。 メチルエステル。

16- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェノキシ] -15-デオキシ-15-フルオロ-11-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF₂。 エチルエステル。

16- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェノキシ] -15-デオキシ-15-フルオロ-11-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF₂。 イソプロピルエステル。

16- [3, 4-ビス (トリフルオロメチル) フェノキシ] -15-デオキシ-15-フルオロ-11-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF₂。 メチルエステル。

16- [3, 4-ビス (トリフルオロメチル) フェノキシ] -15-デオキシ-15-フルオロ-11-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF₂。 エチルエステル。

16- [3, 4-ビス (トリフルオロメチル) フェノキシ] -15-デオキシ-15-フルオロ-11-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF₂。 イソプロピルエステル。

16- [3- (トリフルオロメチル) フェノキシ] -15-デオキシ-15-フルオロ-11-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF₂。 メチルエステル。

16- [3- (トリフルオロメチル) フェノキシ] -15-デオキシ-15

ーフルオロー 11-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α} エチルエステル。

16-[3-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-15-デオキシ-15-フルオロ-11-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α} イソプロピルエステル。

16-(3-メチルフェニル)-15-デオキシ-15-フルオロ-11-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α} メチルエステル。

16-(3-メチルフェニル)-15-デオキシ-15-フルオロ-11-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α} エチルエステル。

16-(3-メチルフェニル)-15-デオキシ-15-フルオロ-11-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α} イソプロピルエステル。

16-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-15-デオキシ-15-フルオロ-11-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α} メチルエステル。

16-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-15-デオキシ-15-フルオロ-11-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α} エチルエステル。

16-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-15-デオキシ-15-フルオロ-11-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α} イソプロピルエステル。

16-フェニル-15-デオキシ-15-フルオロ-11-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α} メチルエステル。

16-フェニル-15-デオキシ-15-フルオロ-11-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α} エチルエステル。

16-フェニル-15-デオキシ-15-フルオロ-11-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α} イソプロピルエステル。

17-フェニル-15-デオキシ-15-フルオロ-11-ピバロイル-18, 19, 20-トリノルプロスタグランジンF_{2α} メチルエステル。

17-フェニル-15-デオキシ-15-フルオロ-11-ピバロイル-18, 19, 20-トリノルプロスタグランジンF_{2α} エチルエステル。

17-フェニル-15-デオキシ-15-フルオロ-11-ピバロイル-18, 19, 20-トリノルプロスタグランジンF_{2α} イソプロピルエステル。

15-デオキシ-15-フルオロプロスタグランジンF_{2α} 1, 9-ラクトン。

15-デオキシ-15-フルオロプロスタグランジンF_{2α} 1, 11-ラクトン。

16-(3, 5-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α} 1, 9-ラクトン。

16-(3, 5-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α} 1, 11-ラクトン。

16-(3, 4-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α} 1, 9-ラクトン。

16-(3, 4-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α} 1, 11-ラクトン。

16-(3-クロロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α} 1, 9-ラクトン。

16-(3-クロロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオロ-17

， 18， 19， 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}。 1， 11-ラクトン。

16-（3， 5-ジフルオロフェノキシ）-15-デオキシ-15-フルオロ-17， 18， 19， 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}。 1， 9-ラクトン。

16-（3， 5-ジフルオロフェノキシ）-15-デオキシ-15-フルオロ-17， 18， 19， 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}。 1， 11-ラクトン。

16-（3， 4-ジフルオロフェノキシ）-15-デオキシ-15-フルオロ-17， 18， 19， 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}。 1， 9-ラクトン。

16-（3， 4-ジフルオロフェノキシ）-15-デオキシ-15-フルオロ-17， 18， 19， 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}。 1， 11-ラクトン。

16-（3-フルオロフェノキシ）-15-デオキシ-15-フルオロ-17， 18， 19， 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}。 1， 9-ラクトン。

16-（3-フルオロフェノキシ）-15-デオキシ-15-フルオロ-17， 18， 19， 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}。 1， 11-ラクトン。

16-〔3， 5-ビス（トリフルオロメチル）フェノキシ〕-15-デオキシ-15-フルオロ-17， 18， 19， 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}。 1， 9-ラクトン。

16-〔3， 5-ビス（トリフルオロメチル）フェノキシ〕-15-デオキシ-15-フルオロ-17， 18， 19， 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}。 1， 11-ラクトン。

16-〔3， 4-ビス（トリフルオロメチル）フェノキシ〕-15-デオキシ-15-フルオロ-17， 18， 19， 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}。 1， 9-ラクトン。

16-[3,4-ビス(トリフルオロメチル)フェノキシ]-15-デオキシ-15-フルオロ-17,18,19,20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α} 1,11-ラクトン。

16-[3-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-15-デオキシ-15-フルオロ-17,18,19,20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α} 1,9-ラクトン。

16-[3-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-15-デオキシ-15-フルオロ-17,18,19,20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α} 1,11-ラクトン。

16-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-15-デオキシ-15-フルオロ-17,18,19,20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α} 1,9-ラクトン。

16-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-15-デオキシ-15-フルオロ-17,18,19,20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α} 1,11-ラクトン。

16-フェニル-15-デオキシ-15-フルオロ-17,18,19,20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α} 1,9-ラクトン。

16-フェニル-15-デオキシ-15-フルオロ-17,18,19,20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α} 1,11-ラクトン。

17-フェニル-15-デオキシ-15-フルオロ-18,19,20-トリノルプロスタグランジンF_{2α} 1,9-ラクトン。

17-フェニル-15-デオキシ-15-フルオロ-18,19,20-トリノルプロスタグランジンF_{2α} 1,11-ラクトン。

16-(3,5-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオロ-17,18,19,20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}。

16-(3,4-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオロ-17,18,19,20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}。

16-(3-クロロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオロ-17,18,19,20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}。

16- (3, 5-ジフルオロフェノキシ) - 15-デオキシ-15-フルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}。

16- (3, 4-ジフルオロフェノキシ) - 15-デオキシ-15-フルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}。

16- (3-フルオロフェノキシ) - 15-デオキシ-15-フルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}。

16- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェノキシ] - 15-デオキシ-15-フルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}。

16- [3, 4-ビス (トリフルオロメチル) フェノキシ] - 15-デオキシ-15-フルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}。

16- [3- (トリフルオロメチル) フェノキシ] - 15-デオキシ-15-フルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}。

16- (3-メチルフェニル) - 15-デオキシ-15-フルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}。

16- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] - 15-デオキシ-15-フルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}。

16-フェニル-15-デオキシ-15-フルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}。

17-フェニル-15-デオキシ-15-フルオロ-18, 19, 20-トリノルプロスタグランジンF_{2α}。

15-デオキシ-15-フルオロ-13, 14-ジヒドロプロスタグランジンF_{2α}。

16- (3, 5-ジクロロフェノキシ) - 15-デオキシ-15-フルオロ-13, 14-ジヒドロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}。

16- (3, 4-ジクロロフェノキシ) - 15-デオキシ-15-フルオロ-13, 14-ジヒドロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグラ

ンジンF_{2a}。

16-(3-クロロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオロ-13, 14-ジヒドロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2a}。

17-フェニル-15-デオキシ-15-フルオロ-13, 14-ジヒドロ-18, 19, 20-トリノルプロスタグランジンF_{2a}。

16-(3, 5-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオロ-3-オキサ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2a}。

16-(3, 4-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオロ-3-オキサ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2a}。

16-(3-クロロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオロ-3-オキサ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2a}。

N-メタンスルホニル-16-(3, 5-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2a}。カルボキサミド。

N-メタンスルホニル-16-(3, 4-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2a}。カルボキサミド。

N-メタンスルホニル-16-(3-クロロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2a}。カルボキサミド。

N-メタンスルホニル-16-(3, 5-ジフルオロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2a}。カルボキサミド。

N-メタンスルホニル-16-(3, 4-ジフルオロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2a}。カルボキサミド。

N-メタンスルホニル-16-(3-フルオロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF₂。カルボキサミド。

N-メタンスルホニル-16-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェノキシ]-15-デオキシ-15-フルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF₂。カルボキサミド。

N-メタンスルホニル-16-[3, 4-ビス(トリフルオロメチル)フェノキシ]-15-デオキシ-15-フルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF₂。カルボキサミド。

N-メタンスルホニル-16-[3-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-15-デオキシ-15-フルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF₂。カルボキサミド。

N-メタンスルホニル-16-フェノキシ-15-デオキシ-15-フルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF₂。カルボキサミド。

N-メタンスルホニル-16-(3-メチルフェニル)-15-デオキシ-15-フルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF₂。カルボキサミド。

N-メタンスルホニル-16-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-15-デオキシ-15-フルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF₂。カルボキサミド。

N-メタンスルホニル-16-フェニル-15-デオキシ-15-フルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF₂。カルボキサミド。

N-メタンスルホニル-17-フェニル-15-デオキシ-15-フルオロ-18, 19, 20-トリノルプロスタグランジンF₂。カルボキサミド。

なお、一般式(1)で表される含フッ素プロスタグランジン誘導体はその構造中に不斉炭素を有するため、各種の立体異性体、光学異性体が存在するが、本発明の含フッ素プロスタグランジン誘導体はこれらすべての立体異性体、光

学異性体およびそれらの混合物を包含する。

上記本発明の化合物の生理活性については、天然型 $\text{PGF}_{2\alpha}$ に比較してほぼ同等以上の眼圧下降活性を有し、なおかつ眼刺激性や角膜、虹彩、結膜等の眼組織への影響がより改善されている。生体内においては加水分解や酸化などの代謝による分解を受けにくく安定で、角膜透過性、眼内吸収性が高いことなどから医薬としての有用性が非常に高い。したがって、本発明の医薬は特に緑内障または高眼圧症の治療剤として有効である。

本発明の眼疾患のための医薬は、上記本発明の化合物を有効成分として含有する製剤を点眼などの方法により眼に局所投与して用いる。投与剤型としては点眼液や眼軟膏等の点眼剤、注射剤等が挙げられ、汎用される技術を用いて本発明における化合物を製剤化できる。例えば、点眼液であれば塩化ナトリウム、濃グリセリン等の等張化剤、リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等の緩衝化剤、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート（以下、ポリソルベート 80 とする）、ステアリン酸ポリオキシル 40、ポリオキシオキシエチレン硬化ヒマシ油等の界面活性剤、クエン酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム等の安定化剤、塩化ベンザルコニウム、パラベン等の防腐剤などを必要に応じて用い製剤化でき、pH は眼科製剤には許容される範囲内にあればよいが、4～8 の範囲が好ましい。

投与量は、症状、年齢、剤型によって適宜選択できるが、点眼液であれば 0.001～5% (w/v)、好ましくは 0.01～0.5% (w/v) のものを 1 日 1 回～数回点眼すればよい。

実施例

以下に例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの例に限定されない。例 1～18 は本発明の含フッ素プロスタグランジン誘導体およびそれを合成するための中間体の合成例であり、例 7～10 および例 16～20 は式 (1) で表される含フッ素プロスタグランジン誘導体を得た例である。また、例 21 は本発明医薬の製剤製造例である。例 22 は式 (1) で表される含フッ素プロスタグランジン誘導体を眼疾患用の医薬として評価した例である。なお、以下において THF はテトラヒドロフランをいう。

[例 1]

7-[(1R, 2S, 3R, 5S)-[2-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル-5-ヒドロキシ-3-(2-テトラヒドロピラニルオキシ)]シクロペンチル]ヘキサ-5-エン酸メチルの合成。

(1S, 5R, 6S, 7R)-2-オキサ-7-(2-テトラヒドロピラニルオキシ)-6-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)ビスクロ[3.3.0]オクタン-3-オン(3.71g)のトルエン(30ml)溶液に-78℃でジイソブチルアルミニウムヒドライドのトルエン溶液(1M, 12ml)を加え、30分間攪拌したのち、飽和食塩水を加え酢酸エチルで抽出した。溶媒を留去しラクトールの粗製物を得た。

4-カルボキシブチルトリフェニルホスホニウムブロミド(17.7g)のTHF(160ml)懸濁液にカリウム*t*-ブトキシド8.98gを加え室温で1時間攪拌した。これに上記ラクトール粗製物のTHF(20ml)溶液を加え、室温で1時間攪拌した。水を加えて反応を停止し、水層を酸性としたのち、*t*-ブチルメチルエーテルで抽出し、溶媒を留去しカルボン酸粗製物8.11gを得た。

得られたカルボン酸8.11gのジメチルスルホキシド(100ml)溶液にジイソプロピルエチルアミン15ml、ヨードメタン10mlを加え1時間攪拌した。水を加えヘキサン：酢酸エチル(1：1)で抽出し、シリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン／酢酸エチル30／1-5／1)で精製し、標題化合物7.31g(収率43%)を得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3): \delta$ 0.03(s, 6H), 0.88(s, 9H), 1.5-2.5(m, 18H), 3.5-3.6(m, 2H), 3.66(s, 3H), 3.7-3.9(m, 2H), 4.1-4.2(m, 2H), 4.69(m, 1H), 5.3-5.4(m, 2H).

[例 2]

7-[(1R, 2S, 3R, 5S)-[2-ヒドロキシメチル-5-アセトキシ-3-(2-テトラヒドロピラニルオキシ)]シクロペンチル]ヘキサ-5-エン酸メチルの合成。

例1で合成したシリルエーテル2.01gをピリジン8mlに溶解し、無水酢酸8mlとジメチルアミノピリジン5mgを加え、室温で1時間攪拌した。

飽和重曹水を加えヘキサン-酢酸エチル（1：1）で抽出したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して2.41gのアセテートを得た。THF 15mlに溶解し、テトラブチルアンモニウムフルオリド（1M THF溶液、9.54ml）を加え室温で18時間攪拌した。濃縮後、カラムクロマトグラフィ（ヘキサン/酢酸エチル5/1-1/1）で精製し、標題化合物1.54g（収率91%）を得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3): \delta$ 1.5-2.4(m, 18H), 2.04(s, 3H), 3.5-3.6(m, 2H), 3.67(s, 3H), 3.8-4.2(m, 3H), 4.55-4.71(m, 1H), 5.04(m, 1H), 5.37(m, 2H).

[例3]

7-[(1R, 2R, 3R, 5S)-[2-ホルミル-5-アセトキシ-3-(2-テトラヒドロピラニルオキシ)]シクロペンチル]ヘキサ-5-エン酸メチルの合成。

例2で合成したアルコール1.52gにベンゼン30ml、ピリジン0.68ml、トリフルオロ酢酸0.088ml、ジメチルスルホキシド9ml、ジシクロヘキシルカルボジイミド3.37gを加えた。室温で3時間攪拌し、濾過して不要物を除いたのち酢酸エチルで洗った。水を加え、酢酸エチルで抽出し、乾燥濃縮してアルデヒド粗製物2gを得た。

[例4]

16-(3-メチルフェニル)-15-デオキシ-15-オキソ-9-アセチル-11-(2-テトラヒドロピラニル)-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF_{2α}メチルエステルの合成。

水素化ナトリウム（60%鉱油中分散、85mg）の1, 2-ジメトキシエタン（85ml）懸濁液に氷冷下2-オキソ-3-(3-メチルフェニル)プロピルホスホン酸ジメチル（548mg）の1, 2-ジメトキシエタン（36ml）溶液を加えた。1時間攪拌したのち、例3で合成したアルデヒド（2g）の1, 2-ジメトキシエタン（36ml）溶液を加えた。室温で12時間攪拌し、飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出後乾燥濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン/酢酸エチル3/1）で精製し、標題化合物0.96gを得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3): \delta$ 1.3-2.8(m, 24H), 3.2-4.1(m, 5H), 3.66(s, 3H), 4.45(m, 1H), 5.06(m, 1H), 5.19-5.36(m, 2H), 6.26(m, 1H), 6.78(m, 1H), 7.0-7.2(m, 4H).

[例5]

(15RS)-16-(3-メチルフェニル)-9-アセチル-11-(2-テトラヒドロピラニル)-17, 18, 19, 20-テトラノールプロスタグランジン $\text{F}_{2\alpha}$ メチルエステルの合成。

例4で合成したエノン(815mg)のメタノール(30ml)溶液に、三塩化セリウム7水和物868mgを加えた。-78℃に冷却したのち、水素化ホウ素ナトリウム88mgを加え30分間攪拌したのち、飽和重曹水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。シリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル 3/1)で精製し、標題化合物0.80gを得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3): \delta$ 1.4-2.6(m, 25H), 2.70-2.88(m, 2H), 3.34-4.04(m, 3H), 3.66(s, 3H), 4.35(m, 1H), 4.59(m, 1H), 5.04(m, 1H), 5.26-5.38(m, 2H), 5.49-5.78(m, 2H), 7.0-7.2(m, 4H).

[例6]

(15RS)-15-デオキシ-15-フルオロ-16-(3-メチルフェニル)-9-アセチル-11-(2-テトラヒドロピラニル)-17, 18, 19, 20-テトラノールプロスタグランジン $\text{F}_{2\alpha}$ メチルエステルの合成。

例5で合成したアルコール(103mg)の塩化メチレン(10ml)溶液に、モルホリノサルファトリフルオリド132mgを-78℃で加えた。1時間攪拌したのち、飽和重曹水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。シリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル 5/1)で精製し、標題化合物89mgを得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3): \delta$ 1.4-2.6(m, 24H), 2.8-3.1(m, 2H), 3.3-4.0(m, 3H), 3.65(s, 3H), 4.55(m, 1H), 4.9-5.4(m, 4H), 5.56-5.78(m, 2H), 7.0-7.2(m, 4H).

$^{19}\text{F NMR}(\text{CDCl}_3): -171.4(\text{m}), -170.4(\text{m}).$

[例7]

(15RS)-15-デオキシ-15-フルオロ-16-(3-メチルフェニル)-9-アセチル-17, 18, 19, 20-テトラノールプロスタグラン

ジンF₂。 メチルエステルの合成。

例6で合成したフルオリド72mgをメタノール2mlに溶解し、p-トルエンスルホン酸一水和物3mgを加え、室温で2時間攪拌した。飽和重曹水を加え反応を停止し酢酸エチルで抽出、水洗したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して標題化合物65mgを得た。

¹H NMR(CDCI₃): δ 1.5-2.5(m, 19H), 2.83-3.12(m, 2H), 3.65(s, 3H), 3.79(m, 1H), 4.9-5.8(m, 6H), 6.9-7.2(m, 4H).

¹⁹F NMR(CDCI₃): -171.6(m), -170.9(m).

[例8]

(15RS)-15-デオキシ-15-フルオロ-16-(3-メチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF₂。 メチルエステルの合成。

例7で合成したアセテート(65mg)のメタノール(1.7ml)溶液に28%ナトリウムメトキシド/メタノール溶液0.074mlを氷冷下加え、室温で1時間攪拌した。飽和重曹水を加えクロロホルムで抽出した。乾燥濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル2/1)で精製し標題化合物49mgを得た。

¹H NMR(CDCI₃): δ 1.4-2.5(m, 17H), 2.84-3.07(m, 2H), 3.66(s, 3H), 3.90(m, 1H), 4.17(m, 1H), 5.06(m, 1H), 5.37(m, 2H), 5.50-5.68(m, 2H), 6.97-7.30(m, 4H).

¹⁹F NMR(CDCI₃): -171.0(m), -170.6(m).

[例9]

(15RS)-15-デオキシ-15-フルオロ-16-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF₂。 メチルエステルの合成。

例3で合成した7-[(1R, 2R, 3R, 5S)-[2-ホルミル-5-アセトキシ-3-(2-テトラヒドロピラニルオキシ)]シクロペンチル]ヘキサ-5-エン酸メチルと2-オキソ-3-(3-トリフルオロメチル)フェニルプロピルホスホン酸ジメチルより、例4、例5、例6、例7および例8と同様にして標題化合物を合成した。

^1H NMR(CDCl_3): δ 1.4-2.5 (m, 14H), 2.9-3.2 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.93 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 5.08 (m, 1H), 5.3-5.5 (m, 2H), 5.55-5.70 (m, 2H), 7.35-7.60 (m, 4H).

^{19}F NMR(CDCl_3): -172.1 (m), -171.7 (m), -63.1 (s).

[例 10]

16-(3,5-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオロ-17,18,19,20-テトラノルプロスタグランジン $\text{F}_{2\alpha}$ イソプロピルエステルの合成。

例3で合成した7-[(1R,2R,3R,5S)-[2-ホルミル-5-アセトキシ-3-(2-テトラヒドロピラニルオキシ)]シクロペンチル]ヘキサ-5-エン酸メチルとジメチル[3-(3,5-ジクロロフェノキシ)-2-オキソプロピル]ホスホナートより、例4、例5、例6、例7および例8と同様にして、さらに15位異性体をカラム分離して標題 $\text{PGF}_{2\alpha}$ のメチルエステルを合成した。このメチルエステルを1N NaOHで加水分解した後、得られたカルボン酸をアセトン中ジアザビシクロウンデセン存在下に2-ヨードプロパンでイソプロピル化し、標題化合物を得た。

^1H NMR(CDCl_3): δ 1.23 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 6H), 1.57-1.75 (m, 3H), 1.84 (d, $J=13.7\text{Hz}$, 1H), 2.07-2.46 (m, 8H), 4.00-4.06 (m, 3H), 4.10-4.22 (m, 1H), 4.79-5.04 (m, 1H), 5.13-5.28 (m, 1H), 5.37-5.42 (m, 2H), 5.70 (ddd, $J=6.3, 12.2, 15.6\text{Hz}$, 1H), 5.84 (ddd, $J=2.9, 8.8, 15.6\text{Hz}$, 1H), 6.83 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 2H), 6.98 (t, $J=2.0\text{Hz}$, 1H).

^{19}F NMR(CDCl_3): -180.4 (m).

[例 11]

(1S,5R,6R,7R)-2-オキサ-7-ベンゾイルオキシ-6-[(1E)-4-(3,5-ジクロロフェノキシ)-3-オキソ-1-ブテニル]-ビシクロ[3.3.0]オクタン-3-オンの合成

水素化ナトリウム(60%鉱油中分散、8.02g)のTHF(1000ml)懸濁液に氷冷下に2-オキソ-3-(3,5-ジクロロフェノキシ)-プロピルホスホン酸ジメチル(70.0g)のTHF(750ml)溶液を加えた。1時間攪拌した後、(1S,5R,6R,7R)-6-ホルミル-7-ベンゾイルオキシ-2-オキサ-ビシクロ[3.3.0]オクタン-3-オン、(

52.4 g) の THF (750 ml) 溶液を加えた。0℃で1時間、室温で1時間攪拌し、酢酸を加えてpHを5～6に調整した後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した後乾燥濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン／酢酸エチル 2／1－3／2）で精製し、標題化合物 53.4を得た。

¹H NMR(CDCl₃) : δ 2.31(ddd, J=2.0, 4.9, 15.6Hz, 1H), 2.51(m, 1H), 2.65(dt, J=6.5, 15.6Hz, 1H), 2.87-2.98(m, 3H), 4.67(s, 2H), 5.11(dt, J=2.0, 6.5Hz, 1H), 5.35(m, 1H), 6.54(d, J=16.1Hz, 1H), 6.77(d, J=2.0Hz, 2H), 6.92(dd, J=7.8, 16.1Hz, 1H), 6.99(t, J=2.0Hz, 1H), 7.45(m, 2H), 7.60(m, 1H), 7.98(m, 2H).

[例 12]

(1S, 5R, 6R, 7R)－2－オキサー7－ベンゾイルオキシ－6－[(1E, 3S)－3－ヒドロキシ－4－(3, 5－ジクロロフェノキシ)－1－ブテニル]－ビシクロ[3.3.0]オクタン－3－オンの合成

例11で合成したエノン53.3gを塩化メチレン(250ml)－メタノール(500ml)混合溶媒に溶解し、三塩化セリウム7水和物16.85gを加えた。－78℃に冷却したのち、水素化ホウ素ナトリウム3.41gを加え2.5時間攪拌したのち、1N塩酸を加えてpHを3程度にした後、一旦濃縮し酢酸エチルで希釈し飽和食塩水と3%クエン酸水溶液で洗浄した。乾燥後濃縮しシリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン／酢酸エチル 3／2）で精製し標題化合物26.2gを得た。

¹H NMR(CDCl₃) : δ 2.27(ddd, J=2.0, 5.9, 15.1Hz, 1H), 2.52(d, J=16.1Hz, 1H), 2.63(dt, J=6.8, 15.1Hz, 1H), 2.7-2.9(m, 3H), 3.76(dd, J=7.3, 9.3Hz, 1H), 3.90(dd, J=3.4, 9.3Hz, 1H), 4.50(m, 1H), 5.07(dt, J=2.0, 6.3Hz, 1H), 5.28(dd, J=5.9, 12.2Hz, 1H), 5.70(dd, J=5.4, 15.6Hz, 1H), 5.80(ddd, J=0.97, 7.8, 15.6Hz, 1H), 6.74(d, J=2.0Hz, 1H), 6.97(t, J=2.0Hz, 1H), 7.44(m, 2H), 7.57(m, 1H), 7.99(m, 2H).

[例 13]

(1S, 5R, 6R, 7R)－2－オキサー7－ベンゾイルオキシ－6－[(1E, 3R)－3－フルオロ－4－(3, 5－ジクロロフェノキシ)－1－ブテニル]－ビシクロ[3.3.0]オクタン－3－オンの合成

例 1 2 で合成したアルコール 1 9. 2 g の塩化メチレン (5 0 0 m l) 溶液に、モルホリノサルファトリフルオリド 2 5. 0 g を - 7 8 °C で加えた。1 時間攪拌したのち、飽和重曹水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。シリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン/酢酸エチル 3 / 1) で精製し標題化合物 1 2. 5 g を得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 2. 3-3. 0 (m, 5H), 4. 00 (m, 2H), 5. 08-5. 31 (m, 3H), 5. 73-5. 88 (m, 2H), 6. 74 (m, 2H), 6. 97 (m, 1H), 7. 42 (m, 2H), 7. 56 (m, 1H), 7. 96 (m, 2H).

$^{19}\text{F NMR}(\text{CDCl}_3)$: -182. 8 (m).

[例 1 4]

(1 S, 5 R, 6 R, 7 R) - 2 - オキサー 7 - ヒドロキシー 6 - [(1 E, 3 R) - 3 - フルオロ - 4 - (3, 5 - ジクロロフェノキシ) - 1 - ブテニル] - ビシクロ [3. 3. 0] オクタン - 3 - オンの合成

例 1 3 で合成したフルオリド 1 2. 5 g をメタノール 1 2 0 m l に溶解し、炭酸カリウム 3. 0 4 g を加え、室温で 2 時間攪拌した。2 N 塩酸で pH を 7 程度にした後水を加え、酢酸エチルで抽出した。シリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン/酢酸エチル 3 / 2 - 1 / 3) で精製し標題化合物 9. 7 g を得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 2. 00 (dd, 2. 7, 6. 6 Hz, 1H), 2. 43-2. 82 (m, 6H), 4. 03-4. 12 (m, 3H), 4. 95 (m, 1H), 5. 13-5. 29 (m, 1H), 5. 70-5. 84 (m, 2H), 6. 82 (m, 2H), 6. 98 (m, 1H).

$^{19}\text{F NMR}(\text{CDCl}_3)$: -182. 4 (m).

[例 1 5]

(1 S, 5 R, 6 R, 7 R) - 2 - オキサー 3, 7 - ジヒドロキシー 6 - [(1 E, 3 R) - 3 - フルオロ - 4 - (3, 5 - ジクロロフェノキシ) - 1 - ブテニル] - ビシクロ [3. 3. 0] オクタンの合成

例 1 4 で合成した (1 S, 5 R, 6 R, 7 R) - 2 - オキサー 7 - ヒドロキシー 6 - [(1 E, 3 R) - 3 - フルオロ - 4 - (3, 5 - ジクロロフェノキシ) - 1 - ブテニル] - ビシクロ [3. 3. 0] オクタン - 3 - オン (9. 6 g) の THF (2 5 0 m l) 溶液に - 7 8 °C でジイソブチルアルミニウムヒドリドのトルエン溶液 (1 M, 9 7 m l) を加え、1 時間攪拌したのち、水 (1

50 ml)、1 N塩酸(150 ml)を加え酢酸エチルで抽出した。乾燥後溶媒を留去し標題化合物の粗製物9.4 gを得た。

^1H NMR(CDCl_3) : δ 1.99-2.83(m, 8H), 3.92-4.10(m, 3H), 4.63(m, 1H), 5.14-5.27(m, 1H), 5.56-5.86(m, 3H), 6.82(m, 2H), 6.99(m, 1H).

^{19}F NMR(CDCl_3) : -181.1(m).

[例 16]

16-(3,5-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオロ-17,18,19,20-テトラノルプロスタグランジン F_2 。イソプロピルエステルの合成

4-カルボキシブチルトリフェニルホスホニウムブロミド44.0 gのTHF(500 ml)懸濁液にカリウム *t*-ブトキシド22.3 gを加え室温で1.5時間攪拌した。例15で合成したラクトール粗製物9.40 gのTHF(100 ml)を加え、室温で14時間攪拌した。水を加えて反応を停止し、ジエチルエーテルで洗浄し、水層を酸性としたのち、酢酸エチルで抽出し、乾燥後溶媒を留去しカルボン酸粗製物5.90 gを得た。合成したカルボン酸5.90 gのアセトン(50 ml)溶液にジアザビスクロウンデセン11.7 g、2-ヨードプロパン14.2 gを加え3.5時間攪拌した。重曹水を加え酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水、3%クエン酸水溶液、重曹水で洗浄し、乾燥後濃縮した後シリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル 2/3)で精製した、標題化合物4.1 gを得た。

^1H NMR(CDCl_3) : δ 1.23(d, $J=6.4\text{Hz}$, 6H), 1.57-1.75(m, 3H), 1.84(d, $J=13.7\text{Hz}$, 1H), 2.07-2.46(m, 8H), 4.00-4.06(m, 3H), 4.10-4.22(m, 1H), 4.99-5.04(m, 1H), 5.13-5.28(m, 1H), 5.37-5.42(m, 2H), 5.70(ddd, $J=6.3, 12.2, 15.6\text{Hz}$, 1H), 5.84(ddd, $J=2.9, 8.8, 15.6\text{Hz}$, 1H), 6.83(d, $J=2.0\text{Hz}$, 2H), 6.98(t, $J=2.0\text{Hz}$, 1H).

^{19}F NMR(CDCl_3) : -180.4(m).

[例 17]

(15RS)-15-デオキシ-15-フルオロ-16-[3-メチルフェニル]-17,18,19,20-テトラノルプロスタグランジン F_2 。メチルエステル

(1 S, 5 R, 6 R, 7 R) - 6 - ホルミル - 7 - ベンゾイルオキシ - 2 - オキサ - ビシクロ [3. 3. 0] オクタン - 3 - オンと 2 - オキソ - 3 - (3 - メチルフェニル) プロピルホスホン酸ジメチルより、例 11 ~ 例 16 と同様にして (ただし、エステル化は 2 - ヨードプロパンの代わりにヨードメタンを用いた) 標題化合物を合成した。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.4-2.5 (m, 17H), 2.84-3.07 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.90 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.37 (m, 2H), 5.50-5.68 (m, 2H), 6.97-7.30 (m, 4H).

$^{19}\text{F NMR}(\text{CDCl}_3)$: -171.0 (m), -170.6 (m).

[例 18]

(1 5 R S) - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 16 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 17, 18, 19, 20 - テトラノルプロスタグランジン $\text{F}_{2\alpha}$ メチルエステル

(1 S, 5 R, 6 R, 7 R) - 6 - ホルミル - 7 - ベンゾイルオキシ - 2 - オキサ - ビシクロ [3. 3. 0] オクタン - 3 - オンと 2 - オキソ - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] プロピルホスホン酸ジメチルより、例 11 ~ 例 17 と同様にして標題化合物を合成した。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.4-2.5 (m, 14H), 2.9-3.2 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.93 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 5.08 (m, 1H), 5.3-5.5 (m, 2H), 5.55-5.70 (m, 2H), 7.35-7.60 (m, 4H).

$^{19}\text{F NMR}(\text{CDCl}_3)$: -172.1 (m), -171.7 (m), -63.1 (s).

[例 19]

(1 5 R S) - 16 - (3 - クロロフェノキシ) - 15 - デオキシ - 15 - フルオロ - 17, 18, 19, 20 - テトラノルプロスタグランジン $\text{F}_{2\alpha}$ イソプロピルエステル

例 3 で合成した 7 - [(1 R, 2 R, 3 R, 5 S) - [2 - ホルミル - 5 - アセトキシ - 3 - (2 - テトラヒドロピラニルオキシ)]シクロペンチル]ヘキサ - 5 - エン酸メチルとジメチル[3 - (3 - クロロフェノキシ) - 2 - オキソプロピル]ホスホナートより、例 4 ~ 例 8 と同様にして標題化合物を合成した。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.22 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 6H), 1.5-2.5 (m, 12H), 3.9-4.2 (m, 4H), 5.00 (m, 1H), 5.1-5.3 (m, 1H), 5.40 (m, 1H), 5.65-5.90 (m, 2H), 6.81 (m, 1H), 6.9-7.0 (

m, 2H), 7.20 (t, J=8.1Hz, 1H).

^{19}F NMR(CDCl_3) : -180.5(m), -180.9(m).

[例20]

16-フェノキシ-15-デオキシ-15-フルオロ-13, 14-ジヒドロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジン $\text{F}_2\alpha$ メチルエステル

例3で合成した7-[(1R, 2R, 3R, 5S)-[2-ホルミル-5-アセトキシ-3-(2-テトラヒドロピラニルオキシ)]シクロペンチル]ヘキサ-5-エン酸メチルとジメチル[3-フェノキシ-2-オキソプロピル]ホスホナートより例11~例16と同様にして標題化合物を合成した。ただし、例11と同様に合成したエノンを還元してアリルアルコール体にした後パラジウム触媒存在下に水素化を行い、得られたアルコール体を例12以下の反応に使用した。

^1H NMR(CDCl_3) : δ 1.40-1.47(m, 2H), 1.60-1.73(m, 4H), 1.85-2.09(m, 4H), 2.11-2.23(m, 3H), 2.31-2.36(m, 3H), 3.66(s, 3H), 3.95(br s, 1H), 4.01-4.12(m, 2H), 4.17(br s, 1H), 4.79-4.93(m, 1H), 5.35-5.47(m, 2H), 6.91(d, J=8.1Hz, 2H), 6.96(t, J=7.3Hz, 1H), 7.28(t, J=8.1Hz, 2H).

^{19}F NMR(CDCl_3) : -188.1(m).

[例21] (製剤例)

16-(3, 5-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15-フルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジン $\text{F}_2\alpha$ イソプロピルエステル(以下、化合物Aとする)を用いた点眼液ならびに眼軟膏の代表的な製剤処方例を示す。

1) 点眼液

処方1(製剤1) 10ml中

化合物A	1mg、
濃グリセリン	250mg、
ポリソルベート80	200mg、
リン酸二水素ナトリウム二水和物	20mg、

滅菌精製水	適量、
1 N塩酸または1 N水酸化ナトリウム	適量、
pH	6. 0。

処方2（製剤2）10ml中

化合物A	5mg、
濃グリセリン	250mg、
ポリソルベート80	200mg、
リン酸二水素ナトリウム二水和物	20mg、
滅菌精製水	適量、
1 N塩酸または1 N水酸化ナトリウム	適量、
pH	6. 0。

処方3（製剤3）10ml中

化合物A	10mg、
濃グリセリン	250mg、
ポリソルベート80	200mg、
リン酸二水素ナトリウム二水和物	20mg、
滅菌精製水	適量、
1 N塩酸または1 N水酸化ナトリウム	適量、
pH	6. 0。

処方4（製剤4）10ml中

化合物A	50mg、
濃グリセリン	250mg、
ポリソルベート80	500mg、
リン酸二水素ナトリウム二水和物	20mg、
滅菌精製水	適量、
1 N塩酸または1 N水酸化ナトリウム	適量、
pH	6. 0。

2) 眼軟膏

処方1（製剤5）100g中

化合物A	0.1 g、
流動パラフィン	20 g、
白色ワセリン	77.9 g、
精製ラノリン	2 g。

また、薬理試験の項で比較薬物として用いたラタノプロストの点眼液の処方例についても示す。

処方1（参考製剤1）10ml中

ラタノプロスト	10mg、
濃グリセリン	250mg、
ポリソルベート80	200mg、
リン酸二水素ナトリウム二水和物	20mg、
滅菌精製水	適量、
1N塩酸または1N水酸化ナトリウム	適量、
pH	6.0。

[例22]（薬理試験）

本発明の化合物の眼疾患に対する医薬としての有用性を見いだすために、眼圧への影響ならびに眼刺激性を検討した。

1) 眼圧への影響

PGF_{2α}のトロメタミン塩やイソプロピルエステルについての眼圧への作用を検討した例として、カニクイザルを用いての報告がある（Exp. Eye Res., 61, 677-683(1995)）。そこで上記文献に記載された方法に準じて本発明の化合物の眼圧への影響を検討した。

（実験方法）

体重5～7.5kg（5～10才齢）の雄性カニクイザルを実験に供した。被験化合物投与直前および投与後2、4、6時間の眼圧をそれぞれ測定した。眼圧測定は、ケタミン（5～10mg/kg、筋肉内投与）麻酔下で、空圧圧平式眼圧計を用いて行った。

（結果）

表1に実験結果の一例として、化合物Aの0.01%（w/v）点眼液（製

剤 1) および 0.1% (w/v) 点眼液 (製剤 3) を 20 μ l 点眼したときの、初期眼圧 (点眼直前の眼圧) に対する眼圧の経時変化 (8 例の平均値) を示す。また、緑内障治療薬として知られているラタノプロストの 0.1% (w/v) 点眼液 (参考製剤 1) を点眼したときの結果も併せて示す。

表 1

	点眼後の眼圧変化 (mmHg)		
	2 時間	4 時間	6 時間
化合物 A (0.01%)	-0.8	-1.8	-3.0
化合物 A (0.1%)	-1.0	-1.4	-3.6
ラタノプロスト (0.1%)	-0.6	-2.6	-2.3

表 1 に示したように、眼圧は化合物 A 点眼後 2 時間から低下しており、点眼後 6 時間では顕著な眼圧低下が認められた。また、眼圧下降の程度はラタノプロストと比較して化合物 A 点眼後 6 時間では約 1.5 倍となった。このことは、本発明の化合物が持続性に優れた眼圧下降作用を有していることを裏付けている。

2) 眼刺激性試験

福井らの方法 (現代の臨床, 4277-89 (1970)) に準じて、本発明の化合物の眼刺激性を検討した。

(実験方法)

体重 2.5 kg 前後の日本白色雄性ウサギを実験に供した。被験化合物を 30 分間隔で右眼結膜嚢内に 10 回点眼した。点眼直前および最終点眼後 1、2、4 時間に前眼部症状および前房内症状の観察を、最終点眼後 4 時間に角膜障害性の観察を行った。なお、左眼結膜嚢内には被験化合物を含有しない基剤のみを点眼した。

A) 前眼部症状：以下に示す改良 *Dr a i z e* 法の眼障害の採点基準に従い、スコア付けを行った。

[眼障害の採点基準]

角膜

a) 不透明さ

- ・ くもりがない（正常）； 0
- ・ 彌慢性の領域に散在する（虹彩の細部は明瞭に見える）； 1
- ・ 容易に見分けられる半透明な領域（虹彩の細部はやや不明瞭）； 2
- ・ 不透明領域、虹彩の細部は見えず、辛うじて瞳孔の大きさが識別される； 3
- ・ 不明瞭、虹彩は見えない； 4

b) 上記に該当する角膜領域の大きさ

- ・ 該当する領域なし； 0
- ・ $1/4$ 以下であり、0 ではない； 1
- ・ $1/4$ より大きく $1/2$ より小さい； 2
- ・ $1/2$ より大きく $3/4$ より小さい； 3
- ・ $3/4$ 以上であり全体にいたる； 4

虹彩

- ・ 正常； 0
- ・ 正常以上の翳、うっ血、膨潤、角膜周辺の充血（その何れかもしくはそれらの組み合わせ）、虹彩はまだ光に反応する（緩徐の反応陽性）； 1
- ・ 光に反応しない、出血、著しい破壊（その何れかもしくは全部）； 2

結膜

a) 眼瞼結膜発赤度

- ・ 充血なし； 0
- ・ 粘膜はきわめて軽度の赤味を帯び瞼縁の血管の軽度の拡張が認められる程度； 0.5
- ・ 正常をこえて明らかに充血、粘膜の赤味の度合いは明瞭となり怒張著しいもの； 1
- ・ 眼粘膜の赤味非常に著しくなり末端の血管の走行やや不明瞭； 2
- ・ 2のさらに強くなったもので彌慢性の牛肉様発赤を示す； 3

b) 眼瞼結膜浮腫

- ・ 膨潤なし ; 0
- ・ わずかに浮腫の傾向が認められる程度 ; 0.5
- ・ 正常以上にいくらかの膨潤 ; 1
- ・ 明らかに膨潤して眼瞼の一部の外皮をとみなう ; 2
- ・ 膨潤して眼瞼の約半分を閉じている ; 3
- ・ 膨潤して眼瞼の約半分から完全に閉じている ; 4

c) 眼球結膜発赤度

- ・ 充血なし ; 0
- ・ 角膜周囲の血管のやや拡張せる程度 ; 0.5
- ・ さらに著名な血管拡張をきたした場合 ; 1
- ・ 眼瞼縁に向かって走る結果の拡張が著名な場合、もしくは著しい赤色を帯びた場合 ; 2

d) 瞬膜の状態

- ・ 充血なし ; 0
- ・ 血管の拡張および浮腫の傾向が認められる程度 ; 0.5
- ・ 血管の拡張がさらに著名となり、瞼縁部が赤色を呈する場合 ; 1
- ・ 血管怒張著しく、瞬膜全体が著しく赤味を帯びる場合 ; 2

e) 分泌物

- ・ 分泌物なし ; 0
- ・ 正常と異なる多少の量（正常動物の内眼角に見られる少量のものを除く） ; 1
- ・ 分泌物があり、眼瞼と眼瞼に接する毛を濡らしている ; 2
- ・ 分泌物があり、眼瞼と毛と眼の周囲のかなりの区域を濡らしている ; 3

B) 前房内症状：前眼部症状観察後、スリットランプを用いて前房内のフレアーの有無を観察した。

C) 角膜障害性：最終点眼後4時間の前眼部症状および前房内症状の観察終了後、フルオレセインで角膜を染色し、スリットランプを用いて角膜上の染色液の貯留状態を観察した。

(結果)

表 2 に実験結果の一例として、化合物 A の 0.01% (w/v) 点眼液 (製剤 3) を 50 μ l 点眼したときの、前眼部症状のスコア (3 例の平均値) を示す。また、緑内障治療薬として知られているラタノプロストの 0.1% (w/v) 点眼液 (参考製剤 1) を点眼したときの結果を表 3 に示す。さらに、前眼部の障害の程度について、総合的に評価するため、各スコアの合計値を算出し、総合評価として示した。

表 2

	直 前	点眼後 1 時間	点眼後 2 時間	点眼後 4 時間
角膜の不透明さ	0	0	0	0
角膜の不透明領域	0	0	0	0
虹彩充血	0	0	0	0
眼瞼結膜発赤	0	0	0.2	0
眼瞼結膜浮腫	0	0	0	0
眼球結膜発赤	0	0.2	0.5	0.2
瞬膜の状態	0	0.2	0.2	0
分泌物	0	0	0	0
総合評価	0	0.4	0.9	0.2

表 3

	直 前	点眼後 1 時間	点眼後 2 時間	点眼後 4 時間
角膜の不透明さ	0	0	0	0
角膜の不透明領域	0	0	0	0
虹彩充血	0	0	0	0
眼瞼結膜発赤	0	0. 5	0. 5	0
眼瞼結膜浮腫	0	0	0	0
眼球結膜発赤	0	0. 8	0. 8	0. 3
瞬膜の状態	0	0. 3	0. 3	0. 3
分泌物	0	0. 3	0	0
総合評価	0	1. 9	1. 6	0. 6

表 2 に示したように、結膜部でわずかに充血が認められた程度で、化合物 A 点眼による前眼部症状における眼刺激性はほとんど認められなかった。また、表 2 および表 3 に示したように、前眼部症状における眼刺激性の程度はラタノプロストと比較して化合物 A が弱いことは明らかであり、総合評価においてもラタノプロストと比較して化合物 A 点眼後 1 時間で約 1 / 5、2 時間で約 1 / 2、4 時間で 1 / 3 とつねにラタノプロストより低いことが認められた。一方、基剤のみの点眼では、すべての前眼部症状でスコア値は 0 を示した。

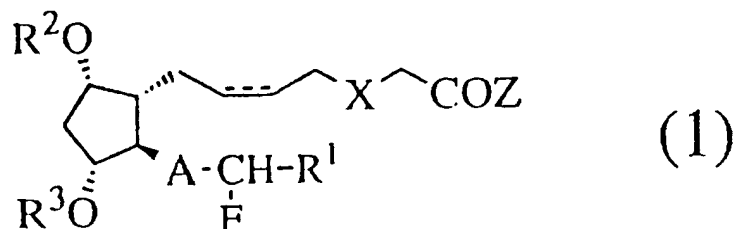
なお、前房内のフレアーおよび角膜障害はすべての場合で認められなかった。このことから、本発明の化合物は眼刺激性をほとんど示さないことが明らかとなった。

産業上の利用可能性

本発明の 15 位にフッ素原子を有するプロスタグランジン誘導体、特にそのカルボン酸部分または水酸基部分がエステル化されている誘導体、は医薬の有効成分として有用である。この化合物を有効成分とする医薬は、特に眼疾患の予防または治療のための医薬として有用である。この医薬は薬理作用が高くかつ副作用の低い眼疾患用の医薬として優れている。

請求の範囲

1. 下記一般式(1)で表される含フッ素プロスタグランジン誘導体(ただし、15-フルオロ-15-デオキシPGF_{2α}を除く)またはその塩。



(一般式(1)において、

A: エチレン基、ビニレン基、エチニレン基、 $-\text{OCH}_2-$ 、または $-\text{SCH}_2-$ 、

R¹: 置換あるいは非置換の炭素数3~8のアルキル基、置換あるいは非置換の炭素数3~8のアルケニル基、置換あるいは非置換の炭素数3~8のアルキニル基、置換あるいは非置換の炭素数3~8のシクロアルキル基、置換あるいは非置換のアルアルキル基、または、置換あるいは非置換のアリールオキシアルキル基、

R²、R³: それぞれ独立に、水素原子、アシル基、または下記の単結合、

X: $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、または $-\text{S}-$ 、

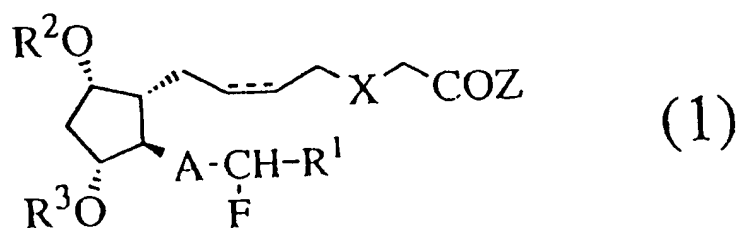
Z: $-\text{OR}^4$ 、 $-\text{NHCOR}^5$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{SR}^7$ 、または、R²あるいはR³とZとが共同して単結合、

R⁴、R⁵、R⁶、R⁷: それぞれ独立に、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、またはアルアルキル基、

実線と破線の重複部分: 単結合、シス二重結合、またはトランス二重結合、を表す。)

2. Aがビニレン基またはエチレン基であることを特徴とする請求の範囲第1項記載の化合物。

3. Xが $-\text{CH}_2-$ であることを特徴とする請求の範囲第1項または第2項記載の化合物。
4. R^2 、 R^3 が、ともに水素原子であることを特徴とする請求の範囲第1項、第2項または第3項記載の化合物。
5. Zが $-\text{OR}^4$ であることを特徴とする請求の範囲第1項、第2項、第3項または第4項記載の化合物。
6. R^1 が、置換基を有していてもよいアリールオキシアルキル基であることを特徴とする請求の範囲第1項、第2項、第3項、第4項または第5項記載の化合物。
7. R^1 が、3, 5-ジクロロフェノキシメチル基、3, 4-ジクロロフェノキシメチル基、3-クロロフェノキシメチル基、またはフェノキシメチル基であることを特徴とする請求の範囲第1項、第2項、第3項、第4項、第5項または第6項記載の化合物。
8. 請求の範囲第1項、第2項、第3項、第4項、第5項、第6項または第7項記載の化合物を有効成分とする医薬。
9. 下記一般式(1)で表される含フッ素プロスタグランジン誘導体またはその塩を有効成分とする眼疾患の予防または治療のための医薬。



(一般式(1)において、

A: エチレン基、ビニレン基、エチニレン基、 $-\text{OCH}_2-$ 、または $-\text{SCH}_2-$ 、

R^1 : 置換あるいは非置換の炭素数3~8のアルキル基、置換あるいは非置換の炭素数3~8のアルケニル基、置換あるいは非置換の炭素数3~8のアルキニル基、置換あるいは非置換の炭素数3~8のシクロアルキル基、置換ある

いは非置換のアルアルキル基、または、置換あるいは非置換のアリールオキシアルキル基、

R^2 、 R^3 ：それぞれ独立に、水素原子、アシル基、または下記の単結合、

X ： $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、または $-\text{S}-$ 、

Z ： $-\text{OR}^4$ 、 $-\text{NHCOR}^5$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{SR}^7$ 、または、 R^2 あるいは R^3 と Z とが共同して単結合、

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 ：それぞれ独立に、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、またはアルアルキル基、

実線と破線の重複部分：単結合、シス二重結合、またはトランス二重結合、を表す。)

10. 眼疾患が緑内障または高眼圧症であることを特徴とする請求の範囲第9項記載の医薬。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/03236

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. C1⁶ C07C405/00, C07D313/00, A61K31/557, A61K31/335

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. C1⁶ C07C405/00, C07D313/00, A61K31/557, A61K31/335

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	BEZUGLOV, V.V. et al., Synthesis of tritium-labeled 15-fluoro-15-deoxyprostaglandins A2, B2 and F2 α ., Bioorg. Khim., Vol. 7, No. 3 (1981) p.448-p.454 (Particularly, p. 449, formula(IV): 15-fluoro-15-deoxy PGF2 α methyl ester)	1 - 5 6 - 10
A	JP, 3-501025, A (Pharmacia AB.), March 7, 1991 (07. 03. 91) & WO, 90/2553, A1 & EP, 364417, A1 & US, 5296504, A	1 - 10
A	JP, 7-165703, A (Arukun Laboratories Inc.), June 27, 1995 (27. 06. 95) & EP, 639563, A2 & US, 5510383, A	1 - 10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

November 6, 1997 (06. 11. 97)

Date of mailing of the international search report

November 18, 1997 (18. 11. 97)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl^{*} C07C405/00, C07D313/00, A61K31/557, A61K31/335

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl^{*} C07C405/00, C07D313/00, A61K31/557, A61K31/335

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	BEZUGLOV, V. V. et al., Synthesis of tritium-labeled 15-fluoro-15-deoxyprostaglandins A2, B2 and F2 α ., Bioorg. Khim., Vol. 7, No. 3 (1981) p.448-p.454 (特に, p.449 式(IV):15-フルオロ-15-デオキシ PGF2 α メチルエステル)	1-5 6-10
A	JP, 3-501025, A (ファーマシア・アクチエボラゲ) 7. 3月. 1991 (07. 03. 91) & WO, 90/2553, A1 & EP, 364417, A1 & US, 5296504, A	1-10
A	JP, 7-165703, A (アルコン ラボラトリーズ インコーポレイテッド) 27. 6月. 1995 (27. 06. 95) & EP, 639563, A2 & US, 5510383, A	1-10

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

06. 11. 97

国際調査報告の発送日

18.11.97

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

藤森 知郎

4H

9357

電話番号 03-3581-1101 内線 3444